Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. K. Schöffling)

Untersuchungen zur Wirkung zytoprotektiver Dosen von 16, 16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und Somatostatin auf die akute hämorrhagische Pankreatitis und entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen der Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Jürgen Pauletzki
aus Berlin

Frankfurt am Main 1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0041

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. K. Schöffling)

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG ZYTOPROTEKTIVER DOSEN VON 16,16-DIMETHYL-PROSTAGLANDIN E_2 UND SOMATOSTATIN AUF DIE AKUTE HÄMORRHAGISCHE PANKREATITIS UND ENTZÜNDLICH-ULCERÖSE DUODENALLÄSIONEN DER RATTE

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
J Ü R G E N P A U L E T Z K I
aus Berlin

Frankfurt am Main 1984

Dekan:	Prof. Dr. H. J. Müller
Referent:	Prof. Dr. K. H. Usadel
Korreferent:	Prof. Dr. K. Hübner

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1984

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Herrn Prof. Dr. K. Schöffling danke ich für die guten Arbeitsbedingungen in seiner Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.-H. Usadel für die Überlassung des Themas und das Interesse an meiner Arbeit.

Herrn Dr. J.-M. Wdowinski danke ich für die stets freundliche Unterstützung.

Frau I. Obert danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Die akute Pankreatitis	1
1.1.1.	Einführung	1
1.1.2.	Klinik der akuten Pankreatitis	1
1.1.3.	Ätiologie der akuten Pankreatitis	3
1.1.4.	Pathologie und Pathogenese der akuten Pankreatitis	6
1.1.5.	Therapie der akuten Pankreatitis	11
1.1.6.	Experimentelle Pankreatitis	13
1.1.7.	'closed-loop'-Pankreatitis	15
1.2.	Duodenale Läsionen	16
1.3.	Prostaglandine	17
1.3.1.	Chemie und Metabolismus der Prostaglandine	17
1.3.2.	Allgemeiner Wirkmechanismus und Einfluß der Prostaglandine auf Kreislauf und Entzündung	20
1.3.3.	Wirkungen der Prostaglandine auf Magen und Darm	25
1.3.4.	Wirkungen der Prostaglandine auf das exokrine und endokrine Pankreas	28
1.3.5.	Gastrointestinale Zytoprotektion durch Prostaglandine	30
1.4.	Somatostatin	35
1.4.1.	Chemie, Pharmakologie und Vorkommen des Somatostatins	35
1.4.2.	Extragastrointestinale Wirkungen und allgemeiner Wirkmechanismus des Somatostatins	38
1.4.3.	Wirkungen des Somatostatins auf Magen und Darm	41
1.4.4.	Wirkungen des Somatostatins auf das endokrine und exokrine Pankreas	43
1.4.5.	Protektive Wirkungen des Somatostatins	45
1.5.	Aufgabenstellung	47

		Seite
2.	Material und Methoden	49
2.1.	Versuchstiere	49
2.2.	Pharmaka	49
2.3.	Versuchsanordnung	50
2.4.	Laborchemische und histologische Untersuchungen	53
2.4.1.	Amylase	53
2.4.2.	Histologie	53
2.5.	Untersuchte Parameter	54
2.6.	Morphologische Klassifikationen	55
2.6.1.	Makroskopische Klassifikation des Duodenums (peritoneal)	56
2.6.2.	Makroskopische Klassifikation der duodenalen Schleimhaut	56
2.6.3.	Mikroskopische Klassifikation der duodenalen Schleimhaut	57
2.6.4.	Mikroskopische Klassifikation der akuten Pankreatitis	58
3.	Ergebnisse	59
3.1.	Letalität	59
3.2.	Makroskopische und mikroskopische Befunde am Duodenum	59
3.2.1.	Versuchsreihe 1	63
3.2.2.	Versuchsreihe 2	63
3.2.3.	Versuchsreihe 3	66
3.2.4.	Versuchsreihe 4	69
3.3.	Amylaseaktivitäten im Serum und Aszites	72
3.3.1.	Versuchsreihe 1	73
3.3.2.	Versuchsreihe 2	73
3.3.3.	Versuchsreihe 3	73
3.3.4.	Versuchsreihe 4	78

		Seite
3.4.	Makroskopische und mikroskopische Befunde am Pankreas	78
3.4.1.	Versuchsreihe 1	84
3.4.2.	Versuchsreihe 2	84
3.4.3.	Versuchsreihe 3	87
3.4.4.	Versuchsreihe 4	90
4.	Diskussion	91
4.1.	Entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen	91
4.1.1.	Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)	93
4.1.2.	Somatostatin	99
4.1.3.	Somatostatin und Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)	105
4.2.	Akute hämorrhagische Pankreatitis	106
4.2.1.	Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)	109
4.2.2.	Somatostatin	113
4.2.3.	Somatostatin und Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)	118
4.3.	Letalität	118
4.4.	Zytoprotektion: Prostaglandine (16,16-dm-PGE_2) und Somatostatin	120
5.	Zusammenfassung	126
6.	Literaturverzeichnis	128
7.	Tabellen	162

Verwendete Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-System
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
d	Tag
D	Duodenum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED_{50}	effektive Dosis 50
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GH	Wachstumshormon
h	Stunde
ID_{50}	inhibitorische Dosis 50
KG	kg Körpergewicht
LD_{50}	letale Dosis 50
LH	luteinisierendes Hormon
n	Anzahl
NAD^+	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (ox.)
$NADH_2$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (red.)
$NADP^+$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (ox.)
$NADPH_2$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (red.)
ox.	oxidiert
P	Pankreas
PG	Prostaglandin
16,16-dm-PGE_2	16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2
PRL	Prolaktin
red.	reduziert
S	Somatostatin
SH	Sulfhydryl-
SLI	Somatostatin-like-Immunoreactivity
TRH	Thyreotropin-releasing Hormon
TSH	Thyreotropin
ÜR	Überlebensrate
$\tilde{x}$	Median

1. Einleitung

1.1. Die akute Pankreatitis

1.1.1. Einführung

Eine der ersten klinisch orientierten Beschreibungen der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse findet sich bei Claessen (1842). Sicher war die Pankreatitis als eine mit besonderer Problematik verbundene Krankheit schon lange bekannt, als Bernard (1856) durch die Injektion eines Gemisches aus Galle und Olivenöl in den Pankreasgang erstmalig auf experimentellem Wege eine akute hämorrhagische Pankreatitis beim Tier auslöste. 1874 berichtete Zenker über Blutungen der Bauchspeicheldrüse als Ursache plötzlicher Todesfälle, während Chiari (1883) eine Sequestration von Pankreasgewebe beschrieb und dabei den Begriff der intravitalen Selbstverdauung prägte. Der erste Versuch einer Erklärung dieses Phänomens im Sinne einer zentralen Bedeutung der Pankreasenzyme für die autodigestive Nekrosebildung wurde 1895 von Hildebrand unternommen. Fitz (1899) faßte schließlich die pathologisch-anatomischen Charakteristika der akuten Pankreatitis als Blutung, Eiterung, Gangrän und Fettgewebsnekrose zusammen.

Schon Friedreich (1878) erkannte die ätiologische Bedeutung des Alkohols für die Pankreatitisentstehung. Das ursächliche Prinzip eines Gallerefluxes bestimmte aber seit der Beschreibung einer akuten Pankreatitis bei Papillenstein (Opie, 1901) die wissenschaftliche Diskussion der Folgezeit.

1.1.2. Klinik der akuten Pankreatitis

Patienten mit einer akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse zeigen im allgemeinen ein schweres Krankheitsbild, das durch heftige, oft gürtelförmig ausstrahlende Oberbauchschmerzen gekennzeichnet ist. Weitere häufige Symptome einer akuten Pankreatitis stellen Fieber, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen,

Meteorismus und Subileus sowie peritonitische Reizzustände dar. In der Folge tritt eine Erhöhung der pankreatischen Enzymaktivität, insbesondere Amylase und Lipase, im Aszites, Serum und Urin verbunden mit einer kurzfristigen Beeinträchtigung der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion auf. Dieser Verlauf kann in schweren Fällen durch die Ausbildung lokaler und systemischer Komplikationen akzentuiert werden, die nicht selten einen letalen Ausgang des Krankheitsgeschehens herbeiführen. So können Pankreasabszesse und Pseudozysten als gefährliche, komplizierende Lokalbefunde entstehen. Zu den lebensbedrohlichen Komplikationen zählen ferner Ileus, Enzephalopathie, renale und pulmonale Funktionsausfälle. Ein sich häufig entwickelnder Kreislaufschock kann sowohl hypovolämisch als auch toxisch bedingt sein (Schmidt und Creutzfeldt, 1973; Dürr, 1979; Creutzfeldt und Lankisch, 1981).

Entsprechend der Marseiller Klassifikation (Sarles, 1965) werden die Entzündungen der Bauchspeicheldrüse in vier Gruppen unterteilt:

- akute Pankreatitis
- akute rezidivierende Pankreatitis
- chronische rezidivierende Pankreatitis
- chronische Pankreatitis

Im Rahmen dieser Darstellung soll auf die akute Pankreatitis näher eingegangen werden, da sie Gegenstand der eigenen Untersuchungen ist.

Akute Pankreatitiden heilen nach dem Wegfall der auslösenden Noxe folgenlos aus, während die chronischen Formen in einen fibrösen Umbau der Drüse fortschreiten, der schließlich zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz führt. Die These, daß die akute Pankreatitis nicht nur funktionell, sondern auch pathologisch-anatomisch durch eine restitutio ad integrum gekennzeichnet sei, blieb in neuerer Zeit jedoch nicht unwidersprochen (Becker, 1981a). Die morphologische Variabilität der akuten Pankreatitis reicht von leichten, ödematösen Formen ohne Blutungen und Parenchymnekrosen bis

hin zu selteneren, hämorrhagisch-nekrotisierenden Ausprägungen, die in vielen Fällen zum Tode führen (Baggenstoss, 1973).

Die akute Pankreatitis ist eine bedeutsame, aber keine häufige Erkrankung. Eine retrospektive Studie, die das Auftreten der Krankheit in Nottingham zwischen 1969 und 1976 untersuchte, fand eine jährliche Inzidenz von 7,5 Fällen auf 100 000 Einwohner, wobei die Patienten privater Krankenhäuser nicht berücksichtigt wurden (Bourke et al., 1979). Dagegen ermittelte eine prospektive Untersuchung in Kopenhagen, die das gesamte regionale Patientengut erfaßte, für das Jahr 1980 eine Inzidenz von 21,9 akuten Pankreatitiden bezogen auf 100 000 Einwohner im Alter von mehr als zwanzig Jahren (Copenhagen Pankreatitis Study Group, 1981).

Wirft man einen Blick auf die Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten mit akuter Pankreatitis, so ergibt sich folgendes Bild: Insgesamt gesehen scheinen Frauen und Männer gleich häufig betroffen zu werden. Bezogen auf die bedeutsamen ätiologischen Untergruppen zeigen sich jedoch Differenzen, die ein leichtes Überwiegen der Frauen und ein häufigeres Auftreten im 5. und 6. Lebensjahrzehnt bei den biliären Formen ausweisen, während sich bei den alkoholisch bedingten Pankreatitiden mit einer Häufung im 3. und 4. Lebensjahrzehnt die Männer in der Überzahl befinden. Bei Kindern tritt eine akute Pankreatitis nur äußerst selten auf. (Motz und Goebell, 1978; Dürr, 1979).

Die Gesamtletalität der akuten Pankreatitis beträgt etwa 12 %, wobei die hämorrhagisch-nekrotisierenden Ausprägungen in 40-100 % tödlich verlaufen (Jacobs et al., 1977, MRC, 1977; Dürr und Bode, 1978).

1.1.3. Ätiologie der akuten Pankreatitis

Eine große Vielfalt ätiologischer Faktoren vermag beim

Menschen eine akute Pankreatitis auszulösen. In 2/3 bis 3/4 der Fälle aber läßt sich ein Zusammenhang mit Gallenwegserkrankungen oder einem chronischen Alkoholabusus feststellen, während alle anderen Faktoren relativ selten ursächlich in Erscheinung treten (Tab. 1).

Tab. 1 Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis (modifiziert nach Hotz und Goebell, 1978)

1.	Gallenwegserkrankungen
2.	chronischer Alkoholabusus
3.	Infektionen
4.	Operationen, Traumen
5.	Medikamente und andere toxische Substanzen
6.	weitere sehr seltene Faktoren (duodenale Erkrankungen insbesondere im Bereich der Papille, primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Autoimmunerkrankungen, familiär u.v.a.)

Gallensteine können im Bereich der Ampulla Vateri entsprechend ihrer Lage und den anatomischen Verhältnissen sowohl einen Verschluß des Ductus pancreaticus major als auch einen biliären Influx in den Pankreasgang bewirken und so fakultativ eine Pankreatitis induzieren. Darüberhinaus kann die Passage eines Gallensteines zur Dilatation des Sphincter Oddi mit der anschließenden Möglichkeit eines duodenalen Refluxes führen, der ebenfalls eine Pankreatitis hervorruft. Zwar findet sich ein Papillenstein bei Laparotomien und Sektionen nur überaus selten, doch kann neueren Untersuchungen zufolge in vielen Fällen eine passagere Papillenobstruktion durch wandernde Gallensteine als wahrscheinlich angenommen werden (Acosta und Ledesma, 1974; Kelly, 1976). Zudem mag auch das Einschleppen bakterieller Toxine oder ungesättigter Gallensäuren eine gewisse Rolle spielen. Diese Stoffe können bei einer Cholezystitis oder Cholangitis auf dem

Lymphwege ins Pankreas gelangen und dort eine entzündliche Reaktion fördern (Weiner et al., 1970).

Alkohol stimuliert auf mehrfache Weise die exokrine Sekretion der Bauchspeicheldrüse, wobei es nach chronischer Gabe zur Ausfällung von Proteinplaques in den kleinen Pankreasgängen kommen kann (Sahel und Sarles, 1979). Darüberhinaus beschrieben verschiedene Autoren sowohl einen spasmogenen als auch einen spasmolytischen Einfluß des Alkohols auf den Tonus des Sphincter Oddi (Sarles et al., 1976; Viceconte, 1983). Möglicherweise ist auch die Äthanol-bedingte Hyperlipoproteinämie pathogenetisch bedeutsam (Cameron et al., 1975). Zusammenfassend sprechen viele einzelne Hinweise für die Deutung der Alkoholwirkung im Sinne einer Hypersekretions-Obstruktions-Theorie und eines duodenalen oder biliären Influxes in den Pankreasgang, doch bleibt letztlich stets unklar, auf welchen verschiedenen Mechanismen die Äthanol-bedingte Auslösung einer akuten oder aber einer chronischen Pankreatitis beruht. Eine direkte toxische Schädigung der Azinuszellen durch chronische Alkoholeinnahme ist zudem von Darle et al. (1970) und Bordalo et al. (1979) nachgewiesen worden.

Eine Reihe von Virusinfektionen verursacht meist milder verlaufende Pankreatitiden. Zu diesen pankreotropen Viren zählen insbesondere Mumps-, Coxsackie- und ECHO-Viren. Bauchspeicheldrüsenentzündungen bei bakterieller Sepsis oder bedingt durch das Einwandern von Askariden in den Pankreasgang stellen ausgesprochene Seltenheiten dar (Hotz und Goebell, 1978).

In der Magen- und Gallenwegschirurgie ist in einer Häufigkeit von rund 1-3% mit postoperativen Pankreatitiden zu rechnen (Dürr, 1979). Diese müssen von passageren Hyperamylasämien abgetrennt werden, die nach endoskopischen Eingriffen an der Papille auftreten können und lediglich ein Zeichen eines Speichelödems aber noch keine Pankreatitis darstellen (Banks, 1979).

Medikamentös ausgelöste Bauchspeicheldrüsenentzündungen sind als Nebenwirkungen von Azathioprim, Furosemid, Östrogenen, Sulfonamiden, Thiaziden und Tetrazyklin gesichert. Auch nach längerer Kortikoidgabe wurden einzelne Pankreatitiden beschrieben (Mallory und Kern, 1980). Gleiches gilt für Vergiftungen mit E 605, Kohlenmonoxid und Methanol (Hotz und Goebell, 1978). Der Stich des Skorpions Tityus trinitatis soll die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis auf Trinidad darstellen (Bartholomew, 1970).

1.1.4. Pathologie und Pathogenese der akuten Pankreatitis

Das organspezifische, einzigartige Kennzeichen der akuten Pankreatitis ist die Autodigestion. Die für die Verdauung im Darm erforderliche proteolytische und lipolytische Aktivität des Pankreassekrets richtet sich unter pathologischen Bedingungen gegen das Drüsenparenchym selbst. Um diese Gefahr möglichst gering zu halten, hat der Organismus den aggressiven Noxen protektive Prinzipien gegenübergestellt. So werden fast alle Enzyme nur als Vorstufen sezerniert und erst am Wirkort im Dünndarm unter Milieubedingungen aktiviert, die normalerweise im Pankreas nicht vorliegen. Das Epithel der Pankreasgänge ist zudem von einer schützenden Mucopolysaccharidschicht ausgekleidet. Tritt ein Sekretstau ein, so kann dieser bis zu einem gewissen Grad ohne Gefahr der Gangruptur über das Speichelödem (s.u.) und dessen Drainage kompensiert werden. Da hierbei schon Sekretbestandteile ins Gewebe gelangen, kann es bei insuffizienter Drainage des Speichelödems zur vereinzelten Aktivierung der Enzyme im Pankreas kommen (Becker, 1981a). In kleinen Mengen werden diese jedoch von verschiedenen Enzyminhibitoren, wie z.B. dem spezifischen α_1-Anittrypsin und dem unspezifischen α_2-Makroglobulin inaktiviert (Amundsen, 1978; Mero et al., 1982). Die entscheidende Barriere aber bildet schließlich die Azinuszelle selbst, die durch aktive Stoffwechselprozesse eine Rückdiffusion des Sekrets verhindert (Becker, 1981b). Wird auch diese Schranke durchbrochen, d.h. kommt es

zur tryptischen Nekrose, so setzt die Autodigestion ein, die in Form eines Circulus vitiosus eskaliert und als hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis mit einer äußerst schlechten Prognose belastet ist.

Das morphologische Bild der akuten Pankreatitis wird durch das Auftreten von Ödem, Fettgewebsnekrosen, Parenchymnekrosen und Blutungen charakterisiert. Ohne auf die durch einen biliären Influx hervorgerufenen Besonderheiten (s. Kap. 1.1.6) einzugehen, unterscheidet Wanke (1982) fünf Phasen der akuten Pankreatitis: Dyschylie, Speichelödem, Kreislaufstörungen, Nekrobiose und Autodigestion.

Veränderungen im physiologischen Sekretionsprozeß des exokrinen Pankreas, die metabolisch oder hypoxisch verursacht sein können, führen zur Dyschylie. Diese stellt sich histologisch nach dem initialen Verlust der basalen Basophilie als vakuolige Degeneration der Azinuszellen dar (Wanke, 1982).

Tritt unter pathologischen Bedingungen eine stärkere Abflußbehinderung des Sekrets ein, so kann der erhöhte Druck im Pankreasgangsystem nur durch eine Diapedese des enzymreichen Bauchspeichels in das Interstitium ausgeglichen werden. Dieser Vorgang erfolgt bevorzugt in der Läppchenperipherie im Bereich der zentroazinären Zellen. Es entsteht ein perilobuläres Ödem, das als Speichelödem bezeichnet wird (Doerr, 1953). Auf diesem Wege gelangt auch Amylase zurück in das Gewebe und schließlich ins Blut. Eine lymphatische und kapilläre Drainage erlaubt in der Regel die völlige Rückbildung des unkomplizierten Speichelödems. Die Schwellung der Bauchspeicheldrüse kann neben der Hyperamylasämie durch Reizung des viszeralen Peritoneums Schmerzen auslösen und damit klinisch als Pankreatitis imponieren. Hält das pathologische Geschehen auf dieser Ebene inne und schreitet nicht zur Autodigestion fort, so handelt es sich um die ödematös-interstitielle Form der akuten Pankreatitis. Da sie prinzipiell reversibel ist und noch nicht den Circulus vitiosus der Selbstverdauung aufweist, besitzt sie eine sehr viel

günstigere Prognose als die hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis. Diese aber zeigt erst das organspezifische Phämomen der Autodigestion im Bild der tryptischen Nekrosen. Vorbedingung der proteolytisch-lipolytischen Ausprägung der Pankreatitis ist jedoch stets ein Speichelödem (Becker, 1973; 1981a).

Beeinträchtigungen der Blut- und Lymphzirkulation spielen bei weiterhin einwirkender Noxe eine entscheidende Rolle für den Start der Autodigestion (Wanke, 1982). Eine Verminderung des lymphatischen Abflusses läßt das Speichelödem persistieren, das dann reaktiv auch zu einem entzündlichen, vaskulären Ödem führt (Becker, 1973). Wahrscheinlich bewirken schon kleinste Mengen aktivierter Enzyme eine Steigerung der Kapillarpermeabilität (Knight und Ballinger, 1975). Lokale Durchblutungsstörungen fördern über die entstehende Azidose die umfassende Aktivierung der Verdauungsenzyme im Interstitium des Pankreas, während sie gleichzeitig die Resistenz der Azinuszellen herabsetzen (Wanke, 1982). Ist es aber erst einmal zur Aktivierung von Trypsin gekommen, so kann diese Protease einschließlich des eigenen eine Fülle weiterer Proenzyme aktivieren: Proelastase, Phosphorylase, Kallikreinogen, Chymotrypsinogen und Trypsinogen. In der Folge werden das versorgende Drüsenstroma und das Parenchym zerstört. Da beim Zellzerfall erneut proteolytische und lipolytische Enzyme freigesetzt werden, entsteht der Circulus vitiosus der Autodigestion. Pankreaslipase und möglicherweise auch hormonabhängige Triglyceridlipasen führen gleichzeitig zu Fettgewebsnekrosen und Ablagerungen von Kalziumsalzen freier Fettsäuren im Gewebe (Amundsen, 1978). Entsprechend der Pathogenese des Speichelödems beginnt die Autodigestion in der Läppchenperipherie und schreitet zentripedalwärts fort (Becker, 1981b). Die tryptische Nekrose zeichnet sich durch eine nur geringe Granulationstendenz aus. Sie wird im wesentlichen von den gleichen proteolytisch-lipolytischen Vorgängen abgebaut, die auch für ihre Entstehung verantwortlich sind (Becker, 1981a).

Die Beteiligung der oben genannten Enzyme an der Autodigestion steht heute außer Zweifel, doch fällt auf, daß keine dieser Substanzen allein in der Lage ist, am Versuchstier nach intraduktaler Injektion eine hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis auszulösen (Wanke, 1970; Schmidt und Creutzfeldt, 1976). Für die Erklärung der initialen Zellnekrosen werden daher folgende Überlegungen herangezogen:

1. Während Pankreasenzyme allein keine intakten Zellen zerstören können, führt Lysolecithin zu massiven Pankreasnekrosen (Becker, 1973). Der gleiche Effekt kann auch durch gemeinsame Instillation von Phospholipase A und Galle in den Pankreasgang erzielt werden (Schmidt und Creutzfeldt, 1969). Phospholipase A kommt im Pankreas in hoher Konzentration vor und wird im Verlauf einer Pankreatitis aktiviert. Sie kann dann das in der Galle reichlich vorhandene Lecithin in cytolysierendes Lysolecithin umwandeln. Neuere Untersuchungen (Stömmer, 1978) lassen vermuten, daß auch plasmatische Phospholipide, die im Zuge der Vermischung des vaskulären Ödems mit dem Speichelödem auf aktivierte Phospholipase A treffen, als Substrate einer galleunabhängigen Lysolecithinbildung dienen können. Im Einklang mit der These einer zentralen Rolle der Phospholipase A stehen Messungen eines Lysolecithinanstieges bei gleichzeitigem Lecithinabfall (Schmidt und Creutzfeldt, 1969), sowie einer gesteigerten Phospholipase A-Aktivität im Serum von Patienten mit akuter Pankreatitis (Mero et al., 1982). Zudem vermag Phospholipase A in Verbindung mit Gallensäuren (May et al., 1967) oder Kallikrein (Amundsen et al., 1969) Histamin aus Mastzellen freizusetzen und auch auf diese Weise die entzündliche Reaktion voranzutreiben.

2. Neben Lysolecithin ist auch das endogene Komplementsystem fähig, nicht vorgeschädigte Zellen zu zerstören (Kolb et al., 1973). Aus Versuchen von Vallota und Müller-Eberhard (1973) sowie Molenaar et al. (1974) ist bekannt, daß Trypsin in vitro C3 und C5 in aktive Bruchstücke spalten

kann, die sowohl cytolytisch (C3a, C5a) als auch leukotaktisch und histaminfreisetzend (C3b) wirken. Seelig et al. (1975) wiesen mit Hilfe einer Immunfluoreszenztechnik bei einer Reihe experimenteller Pankreatitiden C3-Ablagerungen im Pankreas nach, die mit einem entsprechenden Abfall des Serumkomplementspiegels einhergingen. Dieser Komplementverbrauch wurde später in weiteren Tierversuchen (Horn et al., 1980) und an kleinen Patientengruppen (Goldstein et al., 1978; Lankisch et al., 1981; Horn et al., 1982; Whicher et al., 1982) bestätigt. Umgekehrt gelang die prompte Auslösung einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis durch Injektion spezifischer Komplementaktivatoren in den Pankreasgang der Ratte (Seelig et al., 1976).

Im Verlauf der autodigestiven Pankreatitis zerstört Elastase das Gerüst elastischer Fasern in den Gefäßwänden und fördert so das Auftreten massiver Hämorrhagien (Geokas et al., 1968; Murata et al., 1982). Die Aktivierung von Kallikreinogen durch Trypsin setzt ferner Bradykinin und Kallidin frei, die Schmerzen auslösen und das lokale Ödem durch Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität verstärken (Ofstad, 1970).

Der Freisetzung von Kininen, Histamin und anderen vasoaktiven Substanzen wird eine initiale Bedeutung für die Schockentwicklung bei der akuten Pankreatitis zugeschrieben (Amundsen, 1978). Zwar führen pankreatisches Ödem und Aszites im Verlauf der Erkrankung zu einem intravasalen Flüssigkeitsverlust von 30-40%, doch ist der Kreislaufkollaps in der Regel schon zu einem so frühen Zeitpunkt zu beobachten, an dem die Hypovolämie noch nicht sehr ausgeprägt ist (Ohlsson, 1976). Infundiert man gesunden Hunden Blut oder Aszites von Tieren mit einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis, so kommt es schon nach kurzer Zeit zu einem deutlichen Blutdruckabfall (Nugent und Atendido, 1966; Amundsen, 1968). Dieser toxische Effekt des Pankreasexsudates ließ sich auch bei Ratten bestätigen (Lankisch et al., 1979a).

Die histologischen Veränderungen, die den pulmonalen Komplikationen einer akuten Pankreatitis zugrunde liegen, entsprechen denen einer Schocklunge (Lankisch et al., 1979b). Sie mögen sowohl auf eine durch Pankreasenzyme ausgelöste, disseminierte intravasale Gerinnung als auch auf einen Abbau des phospholipidhaltigen Surfactant durch Phospholipase A zurüchzuführen sein (Kwaan et al., 1971; Maciever et al., 1977). Weiterhin können Schmerzen, Zwerchfellhochstand und Pleuraerguß über eine konsekutive Hypoventilation die Gefahr einer pulmonalen Insuffizienz erhöhen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß letztlich erst die Aktivierung aller proteolytischen und lipolytischen Pankreasenzyme zur Autodigestion führt. Ausschlaggebend für die plötzliche fatale Dekompensation eines bis dahin selbstlimitierten Krankheitsprozesses ist wahrscheinlich das Mißverhältniß aggressiver zu protektiven Faktoren und nicht allein die Aktivierung von Trypsin oder Phospholipase A. Der Übergang vom Speichelödem zur akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis mit ihrer infausten Prognose bleibt dennoch weiterhin mit vielen Rätseln versehen. Henry Sarles resümierte hierüber 1981: "...although the mechanisms of the complications of acute pancreatitis are better understood and better treated, the mechanisms of necrosis, hemorrhage and edema seem to me to remain one of the most confused fields of medicine." (Sarles, 1981, p.312).

1.1.5. Therapie der akuten Pankreatitis

Angesichts der hohen Letalität der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis ist bis heute noch keine befriedigende chirurgische oder konservative Therapie bekannt. An dieser Stelle soll ein grober Überblick über die internistischen Behandlungskonzepte gegeben werden.

Der bedeutendste und zur Zeit wirkungsvollste Teil der therapeutischen Bemühungen richtet sich gegen Komplikationen und

Schmerzen der akuten Pankreatitis. Eine intensivmedizinische Betreuung mit der Möglichkeit einer frühen Erkennung und minutiösen Therapie des Schockgeschehens ist für das Wohl des Patienten unerläßlich. In diesem Zusammenhang soll die Entfernung toxischer, hypotensiver Substanzen aus dem Aszites mittels Peritonealdialyse einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausüben. Diese in der Bilanzierung gewiß nicht unproblematische Technik wurde jedoch erst an wenigen Patienten erprobt, wo sie zu teils widersprüchlichen Ergebnissen führte (Ranson und Spencer, 1978; Stone und Fabian, 1980).

Neben der unspezifischen Abwehr von Komplikationen wird versucht, durch Hemmung der Enzymaktivitäten oder der exokrinen Pankreassekretion spezifisch auf die Selbstverdauung der Drüse einzuwirken. Der Gedanke einer Inhibition aktivierter Pankreasenzyme durch Aprotinin konnte in klinischen Studien nicht überzeugen (MRC, 1977; Imrie et al., 1978). Dagegen stellen die parenterale Ernährung und das Absaugen von Magensaft allgemein anerkannte Prinzipien dar, um eine durch den Übertritt sauren Chymus ins Duodenum ausgelöste Stimulation der Pankreassekretion zu verhindern. Atropin hemmt die exokrine Sekretion und wirkt zusätzlich spasmolytisch auf den Sphincter Oddi ein. Dennoch entfaltet Atropin in mäßiger Dosierung keinen Einfluß auf die akute Pankreatitis, während hohe Dosen zu beträchtlichen Nebenwirkungen führen (Cameron et al., 1979). Eine Reihe nebenwirkungsärmerer gastrointestinaler Hormone wie Glukagon, Calcitonin und Somatostatin verringern ebenfalls die Ausschüttung eines enzymreichen Bauchspeichels. Nichtsdestoweniger konnte in kontrollierten Doppelblindstudien keine Senkung der Letalität durch Glukagon (MRC, 1977; Dürr et al., 1978; Debas et al., 1980) oder Calcitonin (Goebell et al., 1979; Paul et al., 1979) nachgewiesen werden. Demgegenüber ist eine derartige Untersuchung der Wirkung von Somatostatin auf die schwere akute Pankreatitis (Usadel et al., 1980) zur Zeit noch nicht abgeschlossen (s. auch Kap. 1.4.5).

Das Problem der Therapie schwerer akuter Pankreatitiden stellt damit nach wie vor eine große Herausforderung an die medizinische Forschung dar.

1.1.6. Experimentelle Pankreatitis

Experimentell ausgelöste Pankreatitiden weisen einige von Versuchstier und Methodik abhängige Besonderheiten auf, die für die Interpretation der tierexperimentellen Ergebnisse bedeutsam sind.

Nach Doerr und Becker (1958) lassen sich vergleichend anatomisch zwei Pankreasformen unterscheiden. Einer retroperitoneal gelegenen Bauchspeicheldrüse bei Mensch, Affe und Hund steht ein mesenteriales, mehr lose verstreutes Pankreasgewebe gegenüber, wie es bei Hase, Maus und Ratte zu finden ist. Hund und Ratte besitzen meist einen gemeinsamen Ausführungsgang ('common channel') von Ductus pancreaticus major und Ductus choledochus, zu dem sich beim Hund in der Regel noch ein, bei der Ratte häufig mehrere akzessorisch ins Duodenum mündende Pankreasgänge gesellen. Im Gegensatz zu Mensch und Hund sind Ratten durch das Fehlen zentroazinärer Zellen im Pankreas gekennzeichnet (Wanke 1970).

Als wesentliche Triggermechanismen einer akuten Pankreatitis werden Obstruktion bei Hypersekretion, Galle-Influx und duodenaler Reflux angesehen. Die relative Bedeutung dieser Trigger für die ätiologisch verschiedenen Pankreatitiden ist heute noch ebenso ungeklärt wie die exakte mechanistische Verknüpfung von Ätiologie und Pathogenese menschlicher Bauchspeicheldrüsenentzündungen. In Anlehnung an die einzelnen Triggerformen wurden jeweils analoge Tiermodelle entwickelt.

Die am häufigsten angewandte Methodik zur Auslösung einer akuten Pankreatitis stellt die Injektion von Natriumtaurocholat in den Pankreasgang dar. Na-Taurocholat ist eine stark zytotoxische, ungesättigte Gallensäure, die ihre Wirkung in

erster Linie über einen Detergenzeffekt ausübt. Verwendet man anstelle angereicherter ungesättigter Gallensäuren native Galle, so verstärkt die Toxizität des gebildeten Lysolecithins das pathologische Geschehen. Diese Modifikation hat aber ähnlich wie die zusätzliche intraduktale Applikation von Pankreasenzymen keinen wesentlichen Einfluß auf das morphologische Bild der voll ausgeprägten biliären Pankreatitis (Wanke, 1967). Bereits fünf Minuten nach der Injektion von Na-Taurocholat entstehen periduktuläre Koagulationsnekrosen, die sich zentrifugal ausbreiten. Hierzu tritt sehr früh ein vaskuläres Ödem mit starken Blutungen, die die Läppchenstruktur zerstören. Es kommt damit erst sekundär zur Enzymaktivierung und Autodigestion. In kürzester Zeit hat sich so eine hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis ausgebildet (Wanke, 1970; Aho et al., 1980).

Eine von der biliären Pankreatitis sehr verschiedene Pathologie zeigt die Äthionin-Pankreatitis, die als experimentelles Standardmodell einer metabolisch ausgelösten Bauchspeicheldrüsenentzündung gelten kann. Äthionin (Äthyl-Methionin) wird im Pankreas anstelle von Methionin in Proteine eingebaut und führt wahrscheinlich über eine ATP-Verarmung und Beeinträchtigung der Membranpermeabilität zu einer primären Schädigung der Azinuszellen, die nach sechs Tagen beginnt und in eine subtotale Pankreasatrophie mündet (Wanke, 1970). Biochemisch geht dieser Prozeß mit einem initialen Anstieg der Amylaseaktivität im Pankreasgewebe einher, dem ein deutlicher Abfall folgt. Die Serumamylase verhält sich hierzu entgegengesetzt (initialer Amylaseabfall!). Diese Charakteristik der Äthionin-Pankreatitis wird als Übergang einer anfänglichen Exkretionshemmung in eine im Verlauf zunehmender Zellschädigung erhöhte Membranpermeabilität gedeutet (Gülzow und Fiedler, 1960).

Auf die durch einen duodenalen Reflux gekennzeichnete 'closed-loop'-Pankreatitis soll im folgenden näher eingegangen werden.

1.1.7. 'closed-loop'-Pankreatitis

Der Triggermechanismus des duodenalen Refluxes läßt sich experimentell duch die Ligatur des Duodenums proximal und distal der Einmündung des Pankreasganges nachahmen. Auf diese Weise entsteht eine geschlossene Duodenalschlinge ('closed-loop'), die sich durch Sekretion und Exsudation aufbläht und eine hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis auslöst. Die 'closed-loop'-Technik wurde in Verbindung mit einer Gastrojejunostomie beim Hund erstmals von Pfeffer et al. (1957) durchgeführt. Für Ratten beschrieben Nevalainen und Seppä (1975) eine Modifikation, die durch Einführen eines Gummischlauches in das Duodenum eine Flüssigkeitspassage auch nach der Ligatur ermöglicht. Ferrie et al. (1978) und Wdowinski et al. (1981a) führten bei Ratten lediglich eine temporäre Ligatur des Duodenums durch, so daß die physiologische Darmpassage schon bald nach Induktion der Pankreatitis wiederhergestellt war.

Die ersten Azinuszellschäden entwickeln sich bei der 'closed-loop'-Pankreatitis der Ratte nach etwa einer Stunde. Innerhalb kurzer Zeit folgen Ödem, Azinusnekrosen und Endothelveränderungen, denen sich nach rund vier Stunden Blutungen und granulozytäre Infiltrate anschließen (Brackett et al., 1981, 1983; Rao et al., 1981).

Pfeffer et al. (1957) vermuteten eine primär vaskuläre Genese der 'closed-loop'-Pankreatitis, die von der Stauung und dem Verschluß kleiner Gefäße abhängig schien. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß der'closed-loop' die Durchblutung des Pankreas bei der Ratte nicht vermindert, sondern im Zuge der Pankreatitisentstehung nach einer und sechs Stunden sogar signifikant erhöht (Berry et al., 1982). Auf die zentrale Bedeutung des duodenalen Refluxes weisen insbesondere jene Arbeiten hin, in denen eine Auslösung einer Pankreatitis durch die zusätzliche Ligatur des Ductus pancreaticus verhindert wurde. Der Reflux ließ sich zudem mit Hilfe von Bariumpartikeln und Gentianaviolett direkt nachweisen (McCutcheon und

Race, 1962; Byrne et al., 1964; Strack et al., 1967). Da sowohl bei keimfreien Hunden als auch nach Ligatur des Ductus choledochus 'closed-loop'-Pankreatitiden ausgelöst werden können, scheinen Bakterien und Galle keine notwendigen Faktoren für die Pankreatitisinduktion darzustellen (Nance und Cain, 1967; Schapiro et al., 1973). Dennoch besitzt die Zugabe von Galle ins Duodenum eine deutlich aggravierende Wirkung (Chetty et al., 1980). Entscheidend ist beim duodenalen Reflux wahrscheinlich der erhöhte Druck im Pankreasgang in Verbindung mit aktivierten Verdauungsenzymen und anderen pankreastoxischen duodenalen Substanzen. Doch geht diese Anfangsreaktion schon bald im uniformen Circulus vitiosus der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis unter, sobald die Autodigestion einmal in Gang gekommen ist.

1.2. Duodenale Läsionen

Akute duodenale Läsionen können von milderen ödematös-entzündlichen Schleimhautveränderungen bis zu hämorrhagischen Duodenitiden, Erosionen oder Ulcera reichen. Sie entstehen meist in Situationen, die durch einen großen lokalen oder systemischen 'Streß' gekennzeichnet sind und weisen dann auf ein Mißverhältnis aggressiver zu protektiven Faktoren hin. Zu diesen aggressiven Faktoren zählen unter anderem Magensäure, Störungen der Durchblutung und Mikrozirkulation, zentrale Dysregulationen, Infektionen und bestimmte Pharmaka (Corticosteroide, Aspirin, Äthanol). Ihnen stehen im einzelnen erst ansatzweise geklärte, zellprotektive Mechanismen gegenüber, die die Resistenz der Epithelien fördern und eine schnelle Regeneration der Schleimhautläsionen ermöglichen. An der Moderation dieser Wirkungen scheinen gastrointestinale Hormone - insbesondere Prostaglandine und möglicherweise auch Somatostatin - in Form komplexer Regelsysteme beteiligt zu sein, die im wesentlichen parakrin vermittelt werden. (s. Kap. 1.3.5 und 1.4.5).

Duodenitiden treten gehäuft bei Erkrankungen der Nachbarorgane,

insbesondere der Gallenwege und des Pankreas auf. Daneben können sie Ausdruck eines M.Crohn, M.Whipple, einer Sprue und in sehr seltenen Fällen auch einer Tuberkulose oder Lues sein (Cheli und Aste, 1976; Wechsler und Jaffer, 1976). Als infektiöse Auslöser einer Duodenitis sind Bakterien, Viren, Pilze (Candida albicans) und eine Reihe von Parasiten (Askariden, Ancylostoma duodenale, Lamblia intestinalis) in Betracht zu ziehen (Classen et al., 1970a). Katz (1959) beschrieb zwanzig Patienten mit einer hämorrhagischen Duodenitis bei Herzinfarkten, während Otto (1975) auf die Bedeutung zentralnervöser Einflüsse hinwies. Hämorrhagische Duodenalläsionen mit dem histologischen Bild einer Duodenitis sind in der Folge oft beschrieben worden (Cotton et al., 1973; Gelzayi und Gelfand, 1973; Mann, 1973), wobei die von Belber (1971) geäußerte Vermutung, daß es sich hierbei um Vorstadien eines chronischen Ulcus duodeni handle,umstritten blieb (Cheli und Aste, 1976). Noch keineswegs hinreichend geklärt ist auch das Verhältnis der chronisch-unspezifischen Duodenitis zur Ulcusgenese. Während Cheli und Aste (1976) die chronisch-unspezifische Duodenitis von der ulcusassoziierten Duodenitis abtrennen, sehen mehrere andere Autoren in diesen entzündlichen Veränderungen kein eigenständiges Krankheitsgeschehen (Thomson et al., 1977; Joffe et al., 1978; Venables et al., 1980; Hasan et al., 1981).

1.3. Prostaglandine

1.3.1. Chemie und Metabolismus der Prostaglandine

Prostaglandine sind hochaktive biologische Substanzen mit nahezu ubiquitärem Vorkommen im Organismus, die in den fünfzig Jahren seit ihrer Entdeckung in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen durch Kurzrok und Lieb (1930), Goldblatt (1933) und von Euler (1934, 1935) die Forschung in steigendem Maße beschäftigt haben.

Bergström et al. gelang 1962 die Aufklärung der chemischen

Struktur der Prostaglandine als Abkömmlinge mehrfach ungesättigter Fettsäuren mit einem C_{20}-Kohlenstoffgerüst. Die Vorstufe der häufigsten, durch zwei Doppelbindungen ($\Delta_{5,13}$) gekennzeichneten Prostaglandine ist die Arachidonsäure. Sie liegt in der Zelle überwiegend in veresterter Form als Phospholipid vor und muß durch Phospholipase A_2 freigesetzt werden, ehe sie für die Biosynthese der Prostaglandine und verwandter Stoffgruppen (Eicosanoide) zur Verfügung steht (Flower und Blackwell, 1976). Die Bereitstellung des Ausgangssubstrats kann durch Angiotensin II, ADH, Bradykinin und Noradrenalin gefördert und durch Glukokortikoide herabgesetzt werden (Anderson et al., 1976; Greven, 1979). Aus Arachidonsäure entstehen zunächst mit Hilfe der mikrosomalen Cyclooxigenase cyclische Endoperoxide (PGG_2 und PGH_2), die instabile Intermediate aller weiteren Prostaglandintypen darstellen. Glutathion-abhängige Isomerasen und eine Reduktase katalysieren anschließend die Umwandlung von PGH_2 in die stabilen Prostaglandine PGD_2, PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ (Hamberg und Samuelsson, 1973; Samuelsson et al., 1978). Seitenreaktionen führen auf dieser Stufe zur Synthese der Thromboxane in Blutplättchen (Hamberg et al., 1975) und zur Bildung von Prostacyclin (PGI_2) in den Endothelien (Moncada et al., 1976). Die Konzentration all dieser Produkte wird in den Geweben durch Aspirin und vergleichbare Pharmaka vermindert, die die Cyclooxigenase hemmen (Vane, 1978). Ein alternativer Stoffwechselweg führt in Leukozyten von der Arachidonsäure über eine Lipoxigenasereaktion zu den Leukotrienen (Samuelsson et al., 1980). Die Biosynthese der Prostaglandine sowie der anderen Eicosanoide wird in Abb. 1 zusammenfassend skizziert.

Der biologische Abbau der Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ beginnt mit einer Oxidation am C_{15}-Kohlenstoffatom. Die Produkte dieser je nach Isoenzym NAD^+- oder $NADP^+$-abhängigen 15-hydroxy-Prostaglandindehydrogenasereaktion sind bereits weitgehend inaktiv. Die weitere Biotransformation verläuft über eine Reduktion der Δ_{13}-Doppelbindung mit anschließender Reduktion der Ketogruppe an C_{15}. Nach der ω-Oxidation an C_{20} folgt schließlich die β-Oxidation der Seitenketten, die zu hydro-

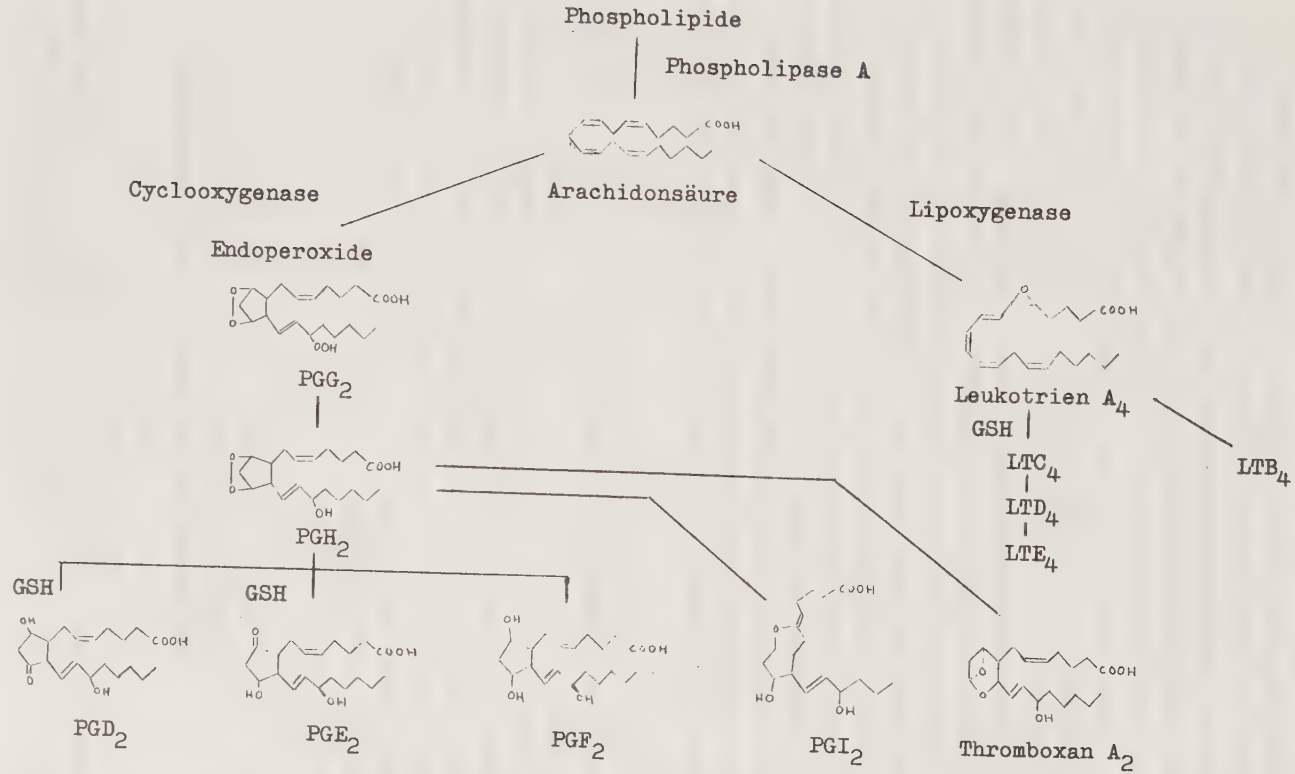


Abb. 1 Synthese der Eicosanoide (Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene) aus Arachidonsäure. GSH = Glutathion

philen Di- (C_{18}) und Tetranormetaboliten (C_{16}) führt, welche mit dem Urin ausgeschieden werden (Lee und Levine, 1975; Samuelsson et al., 1978). Die schnelle Inaktivierung der Thromboxane und des Prostacyclins wird dagegen durch eine nicht-enzymatische Hydrolyse der Epoxy-Brücke bewirkt. Die entstehenden, inaktiven Metabolite Thromboxan B_2 und 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ fließen dann in den oben dargestellten Eliminationsweg ein (Armstrong et al., 1978; Hawkins et al., 1978; Vane, 1978).

Prostaglandine und Thromboxane können nicht gespeichert werden und wirken nur in der Nähe ihres Entstehungsortes. Sie werden folgerichtig auch an dieser Stelle inaktiviert. Hierdurch schützt sich der Organismus vor den vielfältigen Wirkungen dieser Substanzen auf andere Organe. Sollten aber dennoch Prostaglandine, insbesondere bei exogener Zufuhr, in die periphere Zirkulation gelangen, so werden sie zum größten Teil bereits bei der ersten Lungenpassage inaktiviert, da die Konzentration der 15-HO-Prostaglandindehydrogenase hier besonders hoch ist (Vane, 1969; Hansen, 1976; Robinson und Hoult, 1982).

Aufgrund der sterischen Behinderung unterliegen C_{15} und C_{16}-methylierte Derivate der Prostaglandine nur in geringem Maße der primären Oxidation an C_{15}, so daß diese durch chemische Totalsynthese bereitgestellten Derivate eine bedeutend stärkere Wirkung entfalten und zudem sinnvoll systemisch angewandt werden können. Im menschlichen Serum beträgt die Halbwertzeit für 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 (16,16-dm-PGE_2) etwa 4,5 Minuten, für natives PGE_2 aber nur rund 30 Sekunden (Magerlein et al., 1973; Steffenrud, 1980).

1.3.2. Allgemeiner Wirkmechanismus und Einfluß der Prostaglandine auf Kreislauf und Entzündung

Prostaglandine kommen im Organismus nahezu ubiquitär vor. Lediglich Erythrozyten sind nicht in der Lage, Prostaglandine selbst zu synthetisieren, da ihnen die Cyclooxigenase fehlt.

Überraschenderweise aber besitzen sie unter allen Körperzellen die bisher größte bekannte Empfindlichkeit gegenüber Prostaglandinen (Harris et al., 1979). So lösen schon 10^{-10} M PGE_2-Lösungen eine maximale Verformung der Erythrozyten aus, wie sie für die Passage durch Kapillaren erforderlich ist (Allen und Rasmussen, 1971).

Eine immense Fülle biologischer und pharmakologischer Eigenschaften der hochaktiven Prostaglandine ist bisher erforscht worden, doch weiß man noch relativ wenig über Einzelheiten der Mechanismen, die diese Wirkungen vermitteln. Gesichert erscheint die spezifische Bindung der Prostaglandine an Rezeptoren. Viele Wirkungen werden anschließend durch die Beeinflussung membrangebundener Enzyme, insbesondere der Adenylcyclase, ausgelöst. Ionophoretische Eigenschaften der Prostaglandine ermöglichen zusätzlich die Modulation von Ca^{++}-Fluxen entlang der Plasma- oder Mitochondrienmembran. Daneben wurden Interaktionen mit Enzymen der Steroidbiosynthese und des Fettstoffwechsels beschrieben. Vermutlich treten auch Reaktionen mit Mikrotubuli und Mikrofilamenten auf (Carsten und Miller, 1977; Dorflinger, 1978; Grotjan et al., 1978; Samuelsson et al., 1978; Zor et al., 1978; Harris et al., 1979).

Das Wirkungsspektrum der Thromboxane und Prostaglandine ist durch eine gewisse Speziesabhängigkeit gekennzeichnet. Darüberhinaus existieren regionale Unterschiede in der Reaktion einzelner Organsysteme auf die verschiedenen Prostaglandintypen. Insgesamt lassen sich jedoch einige typenspezifische Wirkprofile erkennen, die vorallem glattmuskuläre Organe (Gefäße, Bronchien, Darm) und Thrombozyten betreffen. Verallgemeinert steht einem Wirktyp, der sich durch Kontraktion glatter Muskelzellen und Thrombozytenaggregation auszeichnet, ein zweiter entgegengesetzter Wirktyp gegenüber. Betrachtet man die wichtigsten doppelt ungesättigten Prostaglandine, so nehmen vom Thromboxan A_2 über $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2 bis zum PGI_2 die zunächst allein vorhandenen stimulatorischen Eigenschaften ab, während zugleich relaxierende, plättchenaggregationshemmende Effekte auftreten und schließlich im Vordergrund stehen. Der

Übergang vom konstriktorischen zum dilatatorischen Wirkprofil erfolgt zwischen $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2, die sich auf diesem Gebiet in der Regel gegensätzlich verhalten (Hamberg et al., 1975; Eley et al., 1977; Samuelsson et al., 1978; Weeks, 1978; Harris et al, 1979; Karim et al., 1979; Konturek et al., 1982). Leukotrien LTC_4, das mit der slow reacting substance of anaphylaxia (SRS-A) identisch ist, besitzt die stärkste bekannte bronchiokonstriktorische Eigenschaft und wirkt zudem verengend auf Blutgefäße (Marx, 1982).

Bei Hunden und Ratten erhöht $PGF_{2\alpha}$ aufgrund seiner vasokonstriktorischen Fähigkeiten den systemischen Blutdruck, der durch Prostaglandine des E-Typs und PGI_2 gesenkt werden kann (McGiff et al., 1976; Armstrong et al., 1978; Gerber und Nies, 1979). Diese Befunde wurden jüngst auch für den Menschen bestätigt (Carlson, 1982).

Die Reduktion des peripheren vaskulären Widerstandes durch Prostaglandine, insbesondere PGE_2, erfolgt auf drei verschiedenen Regulationsebenen. Dem direkten vasodilatatorischen Effekt schließt sich die lokale Beeinflussung anderer vasoaktiver Substanzen an. So vermindert PGE_2 bei Hasen und Katzen in vitro die praesynaptische Freisetzung von Noradrenalin nach nervaler Reizung (Hedquist, 1970, 1977; Wennmalm, 1971; Malik, 1978). Zugleich antagonisiert PGE_2 im Sinne eines lokalen feed-back-Mechanismus die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II (Aiken, 1974). Eine ähnliche Rolle übernimmt auch PGI_2 in der Niere, Lunge, Gefäßen und am Herzen (Mullane und Moncada, 1980; Needleman et al., 1978; Grodzinska und Grylewski, 1980). Eine dritte Ebene bildet die Aufrechterhaltung der renalen Durchblutung durch PGE_2. Die Förderung des renalen Plasmaflusses durch PGE_2 wirkt auch hier als lokaler feed-back-Mechanismus (Terragno et al., 1977). Im Gegensatz zu Hund und Hase kontrahiert PGE_2 jedoch die Nieren- und Pankreasgefäße der Ratte (Gerber und Nies, 1979; Hamamdzic und Malik, 1977). Darüberhinaus nimmt das natriuretische PGE_2 an der Regulation des Blutvolumens und seiner Osmolarität teil und moduliert auf diesem Wege die Empfindlichkeit der

Gefäßwände gegenüber konstriktorischen Einflüssen (Fülgraff et al., 1975).

Prostaglandine sind eng mit der Entwicklung entzündlicher Reaktionen verknüpft. So gelang es Willis (1969a, b), bei der Carrageenan-induzierten, subkutanen Entzündung der Ratte Prostaglandine (wie sich später zeigte, vorwiegend PGE_2) in der Exsudatflüssigkeit nach 2,5 bis 6 Stunden nachzuweisen. Eine erhöhte Konzentration an Eicosanoiden wurde später auch bei Entzündungszuständen am Menschen gefunden (Hammaström et al., 1975; Robinson et al., 1979; Johnstone et al., 1980). In beiden Species potenzieren vasodilatatorische Prostaglandine die durch permeabilitätssteigernde Kinine und Histamin ausgelöste Ödembildung (Williams, 1979). Prostaglandine können zwar auf direktem Wege Schmerzen verursachen, doch wirken sie in Konzentrationen, wie sie in entzündlichen Exsudaten anzutreffen sind, lediglich anhaltend hyperalgisierend. Damit aber steigern sie die durch Histamin oder Bradykinin ausgelöste Schmerzempfindung erheblich. Diese Reaktion wird wahrscheinlich durch den Prostaglandin-bedingten cAMP-Anstieg vermittelt und kann durch Morphine antagonisiert werden, die die intrazelluläre cGMP-Konzentration erhöhen (Ferreira und Nakamura, 1979).

Während Histamin die erste und Kinine die zweite Phase der Carrageenan-induzierten Entzündung prägen, wird die dritte Phase durch Prostaglandine bestimmt (Di Rosa et al., 1971). Diese Abfolge steht in Einklang mit den potenzierenden Einflüssen der Prostaglandine auf die Wirkungen der zuvor freigesetzten Mediatoren. Die Einleitung der dritten Entzündungsphase erfordert die Anwesenheit von Komplement, dessen Blockierung konsekutiv die Prostaglandinbildung hemmt (Zurier, 1982). Das Auftreten der Eicosanoide in der Entzündung fällt mit dem Beginn der Leukozyteninfiltration zusammen. PGE_2 bewirkt eine ungerichtete Chemokinesis und fördert die Chemotaxis anderer Substanzen, während die von eingewanderten Leukozyten synthetisierten Leukotriene einen starke direkten chemotaktischen Reiz ausüben (Ford-Hutchinson et al., 1980;

Smith et al., 1980).

Neben diesen akuten proinflammatorischen Eigenschaften zeichnen sich die Prostaglandine auch durch eine Reihe antiinflammatorischer Wirkungen in der chronischen Phase aus. So verringert PGE_2 sowohl die Freisetzung lysosomaler Enzyme aus neutrophilen Granulozyten (Zurier et al., 1974) und die makrozytäre Phagozytose (Oropeza-Rendon et al., 1979) als auch die von Lymphozyten getragene in vitro-Zytolyse (Henney et al., 1972). Ferner kann in vitro durch die Stimulation der Prostaglandinsynthese in Fibroblasten deren Proliferation gehemmt werden (Korn et al., 1978, 1980). PGE_2 ist in hoher Dosierung sogar in der Lage, die Adjuvanz-induzierte Arthritis (Aspinall und Cammarata, 1969; Glenn und Rohloff, 1972; Zurier und Ballas, 1973) und die chronisch granulomatöse Form der Carrageenan-Entzündung der Ratte einzuschränken (Di Pasquale et al., 1973; Zurier et al., 1973; Bonta und Parnham, 1979). 15-methyl-PGE_1 kann schließlich bei der Ratte in einer sehr hohen therapeutischen Dosis (800 μg/KG s.c.) die Steigerung der kutanen Gefäßpermeabilität durch Histamin, Bradykinin und Serotonin reduzieren (Kunkel et al., 1980).

Zusammenfassend scheinen Prostaglandine, vor allem PGE_2, mehr die Rolle eines Regulators denn direkten Mediators im Entzündungsprozeß zu spielen. Möglicherweise sind sie im Verlauf steigender Freisetzung nach der anfangs permissiven Wirkungsverstärkung anderer Mediatoren an der Termination des pathologischen Geschehens beteiligt. Doch werden noch viele Untersuchungen, insbesondere auch zur Bedeutung der instabilen cyclischen Endoperoxide PGG_2 und PGH_2 erforderlich sein, um mehr Licht auf das komplexe Wechselspiel zwischen Eicosanoiden und Entzündung zu werfen. Spezifischere Inhibitoren der einzelnen Schritte des Arachidonsäurestoffwechsels als es Aspirin und Indomethazin darstellen, würden die methodischen Möglichkeiten hierfür wesentlich erweitern.

Über das bisher skizzierte Wirkprofil hinausreichend spielen Prostaglandine eine wichtige Rolle auch im Bereich der

Geschlechtsorgane, der Nieren und des Immunsystems (Hypersensibilität) (Robertson, 1981a; Lee, 1982). Unmittelbare klinische Bedeutung haben Prostaglandine und ihre Synthesehemmer gegenwärtig bei der Therapie von Entzündungen, Schmerz- und Fieberzuständen, arteriellen Durchblutungsstörungen, konnatalen Herzfehlern (Ductus arteriosus Botalli), des Bartter-Syndroms sowie bei einigen geburtshilflichen Indikationen erlangt. Weitere therapeutische Anwendungen beginnen sich für die nahe Zukunft abzuzeichnen.

1.3.3. Wirkungen der Prostaglandine auf Magen und Darm

Die vasodilatatorischen Prostaglandine PGE_2 und PGI_2 senken den Gefäßwiderstand im Gastrointestinum. Damit aber bestimmt das Ausmaß des gleichzeitigen Blutdruckabfalls die Veränderung der intestinalen Durchblutung. Vielfache Untersuchungen wiesen eine Steigerung des mesenterialen Blutflusses unter PGE_2 und PGI_2 nach (Nakano und Cole, 1969; Chapnick et al., 1978; Gerber und Nies, 1979). Trotz der Fähigkeit, die Gesamt-Magendurchblutung zu erhöhen (Gerkens et al., 1978), vermindern die Prostaglandine des E-Typs als Folge ihrer Säuresekretionshemmung den Blutfluß durch die Magenschleimhaut (Main und Whittle, 1973; Miller et al., 1980).

Betrachtet man den Einfluß der Prostaglandine auf die Motilität des Verdauungstraktes, so findet sich im allgemeinen eine Kontraktion der Longitudinalmuskulatur durch PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$, wohingegen der zirkulär angeordnete Teil der glatten Muskulatur durch $PGF_{2\alpha}$ kontrahiert, durch PGE_2 aber relaxiert wird (Bennet et al., 1968a, b; Flesher und Bennet, 1969; Schuster und Vanasin, 1971; Hart, 1974). Folgerichtig senken Prostaglandine des E-Typs den Tonus des unteren Ösophagussphinkters und des Pylorus (Bertaccini et al., 1973; Dilwari et al., 1975). Da Indomethacin aber weder auf die basale noch auf die stimulierte Magenentleerung einwirkt, scheinen endogene Prostaglandine insgesamt keine wesentliche Rolle für

die Regulation des Chymustransportes durch den Magen zu spielen (Ruwart et al., 1979). Nichtsdestoweniger wird dieser Prozeß durch exogene Prostaglandine abhängig von der Applikationsart in unterschiedlicher Weise modifiziert. 16,16-dm-PGE_2 verzögert die Magenpassage nach parenteraler Gabe bei Ratte und Mensch, führt aber oral verabfolgt zu keinem oder gar einem stimulierenden Effekt (Nylander und Mattsson, 1975; Robert et al., 1976a; Johansson und Ekelund, 1977; Reele et al., 1982). Die Beurteilung der teils gegensätzlichen Ergebnisse zur Chymuspassage im Darm wird dadurch erschwert, daß der direkte Prostaglandineffekt auf die Darmmotilität von den Folgen der veränderten Magenpassage und des stärkeren Flüssigkeitseinstroms in den Darm überlagert wird. Berücksichtigt man diese Wechselwirkungen, so scheint exogenes PGE_2 bei gesunden Tieren und beim Menschen die Passage im Dünndarm eher zu verlangsamen (Johansson und Ekelund, 1977; Konturek et al., 1982a; Reele et al., 1982). Die diarrhogene Potenz der Prostaglandine weist andererseits auf eine Passagebeschleunigung insbesondere im Colon hin, die jedoch hauptsächlich eine Folge des vermehrten Enteropoolings sein dürfte. Auch wenn die physiologischen Daten noch eine gewisse Inkonsistenz zeigen, wurden PGE_2 und 16,16-dm-PGE_2 doch schon erfolgreich zur Therapie des postoperativen Ileus der Ratte eingesetzt (Ruwart et al., 1980).

Die hemmende Wirkung der Prostaglandine auf die Säureausschüttung des Magens ist nach ihrer Entdeckung bei Hund (Robert et al., 1967), Ratte (Robert et al., 1968) und Mensch (Classen et al., 1970b) intensiv untersucht worden. Pharmakologische Dosen der A,E, und I-Prostaglandine, nicht aber $PGF_{2\alpha}$, senken in vivo und in vitro sowohl die basale als auch die Pentagastrin-, Histamin-, Carbachol-stimulierte und postprandiale Säuresekretion (Newman et al., 1975; Whittle, 1976; Peskar, 1980). Es kommt hierbei zu einer dosisabhängigen Reduktion des sezernierten Volumens und der Säurekonzentration, die mit einer verminderten Pepsinogenfreisetzung einhergeht. 16,16-dm-PGE_2 besitzt aufgrund seiner verzögerten Inaktivierung eine sehr viel längere und pro Mol bis zu

100fach stärkere antisekretorische Potenz als das native PGE_2. Die einmalige subkutane Injektion von 1 mg/KG 16,16-dm-PGE_2 (ID_{50}=75 µg/KG) führt bei Ratten mit einer Pylorusligatur zu einer 90-95 %igen Hemmung der Säuresekretion, die im Bereich unter 10 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. nicht beeinflußt wird. Der antisekretorische Effekt hält dosisabhängig 3-6 Stunden an (Robert et al., 1976b). Eine entsprechende Säuresupprimierung durch 16,16-dm-PGE_2 wurde schließlich auch an gesunden Probanden (Konturek et al., 1976; Dammann et al., 1982), Patienten mit Ulcus duodeni oder Zollinger-Ellison-Syndrom (Ippoliti et al., 1981) sowie bei Schwerkranken unter intensivmedizinischer Betreuung (Clift et al., 1982) nachgewiesen.

Der Mechanismus der säurehemmenden Wirkung der Prostaglandine ist noch nicht völlig geklärt. Einen wichtigen Teilaspekt stellt die Blockierung der Histamin-abhängigen cAMP-Bildung in den Parietalzellen dar (Soll, 1980). Darüberhinaus verringert PGE_2 im Gegensatz zu H_2-Blockern und klassischen Antazida die stimulierte Gastrinfreisetzung und erhöht zusätzlich die gastrale Somatostatinausschüttung (Schusdziarra et al., 1980; Saffouri et al., 1980; Ippoliti et al., 1981). Prostaglandine greifen damit auf mehreren Ebenen in die Regulation der Säuresekretion des Magens ein. Eine bedeutsame anticholinerge oder hämodynamische Vermittlung der Effekte scheidet weitgehend aus, wie Untersuchungen am denervierten Magen und Messungen des Verhältnisses von Blutfluß zu HCl-output zeigen konnten (Miller et al., 1980; Peskar, 1980).

Neben der Beeinflussung der Säureausschüttung sind Prostaglandine ferner in der Lage, sowohl die HCO_3^--Sekretion (Flemström und Garner, 1982) als auch die Schleimproduktion des Magenepithels zu stimulieren (Bolton et al., 1976; Johansson und Kollberg, 1979a).

Im Darm fördern Prostaglandine die aktive Flüssigkeitssekretion in das intestinale Lumen und hemmen gleichzeitig die Resorption von Wasser und Elektrolyten (Matuchansky und Bernier, 1973). Dieser Effekt wird als Enteropooling

bezeichnet. Er trägt neben der motilitätssteigernden Wirkung zur Auslösung einer Diarrhoe durch höher dosierte Prostaglandine bei. Das Enteropooling wird auf zellulärer Ebene durch die Aktivierung der Adenylatcyclase in Gang gesetzt (Kimberg et al., 1971). Anders als PGE_2 löst PGI_2 keinen Anstieg der cAMP-Konzentration in der Darmmucosa aus und führt folgerichtig zu keinen Flüssigkeitsverschiebungen (Hardcastle et al., 1980; Simon et al., 1980). Tatsächlich gelang es sogar, mit PGI_2 das Enteropooling anderer Prostaglandine und des Choleratoxins zu blockieren (Robert et al., 1979a). Prostaglandine sind in die Pathophysiologie einer Reihe von Darmerkrankungen einbezogen. So wurde ihre Beteiligung an Diarrhoen, die durch Cholera-, Salmonella- oder Shigella-Enterotoxin provoziert wurden, sowie bei der Colitis ulcerosa vielfach beschrieben (Gots et al., 1974; Sharon et al., 1978).

1.3.4. Wirkungen der Prostaglandine auf das exokrine und endokrine Pankreas

Da PGE_2 im Unterschied zu den physiologischen Gegebenheiten in anderen Spezies den Gefäßwiderstand des Rattenpankreas erhöht (Saunders und Moser, 1972; Hamamdzic und Malik, 1977), muß bei der Ratte eine Senkung des pankreatischen Blutflusses durch PGE_2 angenommen werden.

Prostaglandine des E-Typs beeinflussen die exokrine Pankreassekretion, doch ist die Diskussion über die Art der Wirkung in einigen Teilaspekten noch unentschieden. Gesichert erscheint die dosisabhängige Verringerung des Volumens und der HCO_3^--Konzentration sowohl der basalen als auch der stimulierten Pankreassekretion. Während hiermit beim Hund eine Erhöhung des Enzym-outputs verbunden ist (Rosenberg et al., 1976), stellten Dodi et al. (1978) und Bourry et al. (1979) eine eingeschränkte Proteinsekretion nach Prostaglandingabe bei nicht-anästhesierten (!) Ratten fest. Von diesen in vivo-Ergebnissen hebt sich die Fülle der in vitro-Versuche ab, in denen die Inkubation von isolierten Gewebestücken oder Azinus-

Präparationen mit Prostaglandinen oder ihren Synthesehemmern stets ohne jeden Effekt auf das ekbolische Sekretionsverhalten blieb (Chauvelot et al., 1979; Baudin et al., 1981). Prostaglandine besitzen daher keine unmittelbare Bedeutung für die Stimulus-Sekretions-Kopplung an der Azinuszelle. Exogen zugeführtes PGE_2 entfaltet seine Wirkung nicht an der Einzelzelle oder dem Azinus sondern nur am in situ-Organ. Die Veränderung der Proteinsekretion nach PGE_2-Applikation könnte daher durch die Reduktion der Pankreasdurchblutung verursacht werden. Marshall et al. (1982) postulieren zudem einen wash-out-Effekt der Enzyme aus dem Ductus pancreaticus, der die in bestimmten Spezies gefundene Erhöhung der Enzymsekretion durch PGE_2 erklären soll. Diese Hypothese stützt sich auf die PGE_2-bedingte Relaxation des Sphinkter Oddi und der zirkulären Duktusmuskulatur (Andersson et al., 1976; Poczik, 1980), erscheint aber angesichts der gleichzeitigen Verringerung des Sekretionsvolumens in hohem Maße spekulativ. Beim Menschen führt die orale Gabe von 1,5 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 zu einer Erhöhung der Enzymsekretion des Sekretin-stimulierten Pankreas, ohne jedoch das ausgeschüttete Volumen oder den HCO_3^--Gehalt zu beeinflussen (Konturek et al., 1977a). Dieses Sekretionsverhalten steht dennoch im Einklang mit den Befunden an Hunden, da eine unterschiedliche Schwellendosis für beide Teilwirkungen ermittelt wurde (Rosenberg et al., 1976). Ekelund et al. (1977) aber fanden indirekte Hinweise, die sie im Sinne einer Hemmung der Enzymsekretion des menschlichen Pankreas durch die orale Gabe von 140 µg 16,16-dm-PGE_2 deuteten.

Eine Reihe von in vivo-Studien belegen, daß exogene Prostaglandine des E-Typs die Glukose-induzierte Insulinsekretion der Ratte und des Menschen hemmen können (Dodi et al., 1978; Giugliano et al., 1979). Aspirin verbessert entsprechend die Glukosetoleranz (Chen und Robertson, 1979). In vitro-Untersuchungen führten jedoch zu divergenten Ergebnissen. So wurde neben dem Ausbleiben eines Effekts auch eine Verminderung oder Förderung der Insulinfreisetzung beschrieben (Pek et al., 1978; Landgraf und Landgraf-Leurs, 1979; Metz et al., 1981).

Diese Differenzen mögen zum Teil auf die Glukoseabhängigkeit der Prostaglandinwirkung zurückzuführen sein, die Burr und Sharp (1974) an isolierten Langerhans'schen Inseln und Nishi et al. (1982) an isolierten, perfundierten Pankreata der Ratte nachwiesen. PGE_1 fördert während der Inkubation oder Perfusion mit 3 mM Glukoselösung die Insulinfreisetzung, die im Zwischenbereich unbeeinflußt bleibt und bei einer Glukosekonzentration von 16,7 mM schließlich gehemmt wird.

PGE_1 und PGE_2 rufen ferner eine gesteigerte Glukagonsekretion in vivo und in vitro hervor (Pek et al., 1978; Guigliano et al., 1979).

Eine Beteiligung der Prostaglandine an der pathologischen Glukosetoleranz wird heute beim Diabetes mellitus Typ II als wahrscheinlich angesehen (McRae et al., 1981; Robertson, 1981b).

1.3.5. Gastrointestinale Zytoprotektion durch Prostaglandine

Prostaglandine können die Säuresekretion des Magens wirksam hemmen. Sie verhindern darüberhinaus das Auftreten von Schleimhautgeschwüren in verschiedenen Tiermodellen und beschleunigen die Heilung von Ulcera ventriculi und duodeni beim Menschen (Robert et al., 1976b; Fung und Karim, 1976; Rybicka und Gibinski, 1978). Vor kurzem wurde der günstige Effekt auf das Ulcus duodeni durch eine multizentrische Doppelblindstudie bestätigt, die nach vierwöchiger Therapie mit 15,15-dimethyl-Prostaglandin E_2 eine signifikante Erhöhung der endoskopisch überprüften Heilungsrate von 67% gegenüber 39% in der Kontrollgruppe nachwies (Vantrappen et al., 1982).

Wurde die antiulcerogene Wirkung anfangs nur auf die säurereduzierende Eigenschaft vieler Prostaglandine zurückgeführt, so zeigte sich bald, daß sie außerdem einen unmittelbar

schützenden Einfluß auf die Magenschleimhaut ausüben. Prostaglandine schränken damit nicht nur einen wichtigen aggressiven Faktor ein, sondern stärken in besonderem Maße die defensiven Mechanismen des Epithels. Dieses Phänomen wird als Zytoprotektion bezeichnet und läßt sich aufgrund folgender Befunde als eigenständige Wirkqualität der Prostaglandine bestimmen (Chaudhury und Jacobson, 1978; Robert et al., 1979b):

1. Prostaglandine entfalten ihre zytoprotektive Wirkung dosisabhängig schon in einem Bereich, der die Säuresekretion vollkommen unbeeinflußt läßt. Die zytoprotektive ED_{50} entspricht etwa 1% der antisekretorischen ID_{50}.

2. Prostaglandine, die die Magensäuresekretion nicht verringern (z.B. $PGF_{2\alpha}$),wirken dennoch zytoprotektiv.

3. Die Zytoprotektion der Prostaglandine wendet sich u.a. gegen eine Fülle pathophysiologisch verschiedener, nekrotisierender Zellschäden, die durch eine Säurehemmung nicht beeinflußt werden können.

Vergleichende Untersuchungen zeigten, daß die Zytoprotektion eine universelle Eigenschaft aller Prostaglandine darstellt, die beim 16,16-dm-PGE_2 am stärksten ausgeprägt ist. So verhindert die prophylaktische Gabe von 3 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. bei der Ratte vollständig die Entstehung schwerer hämorrhagisch-nekrotischer Läsionen der Magenschleimhaut nach intragastraler Instillation von 0,6 N HCl, 0,2 N NaOH, 25 %iger NaCl-Lösung, absolutem Äthanol oder 100° C heißem Wasser (Robert et al., 1979b). Die protektive Wirkung setzt hierbei nach einer Latenz von nur fünf Minuten ein, erreicht nach dreißig Minuten ihr Maximum und hält für zwei Stunden an. Zu gleichen Ergebnissen führten auch Versuche, in denen tiefe Epithelnekrosen durch Aspirin in Verbindung mit exogener Salzsäure und Gallensäuren + HCl ausgelöst wurden (Guth et al., 1979; Chaudhury und Robert, 1980). Solcherart zytoprotektive Eigenschaften kleinster Mengen von Prostaglandinen

wurden gleichfalls in vitro bei Ratte, Frosch und Mensch (Chaudhury und Jacobson, 1978; Barzilai et al., 1980; Domschke et al., 1983) sowie in vivo bei Hunden (Teppermann et al., 1978) und schließlich auch beim Menschen nachgewiesen.

Um die zellstabilisierende Wirkung besser abgrenzen zu können, wurde in den meisten Studien am Patienten natives PGE_2 angewandt, das beim Menschen oral appliziert nicht in der Lage ist, die Säuresekretion des Magens zu hemmen (Karim et al., 1973). Es wurden jeweils Tagesdosen von 1-4 mg PGE_2 verabfolgt, die ohne Nebenwirkungen toleriert wurden. Erste indirekte Hinweise für eine gastrointestinale Zytoprotektion beim Menschen ergeben sich aus Arbeiten, in denen der Aspirin- oder Indomethacin-bedingte und mit ^{51}Cr-markierten Erythrozyten gemessene faekale Blutverlust durch PGE_2 dosisabhängig unterdrückt werden konnte (Cohen et al., 1980; Johansson et al., 1980; Yik et al., 1980; Konturek et al., 1983). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führte diese zusätzliche orale Gabe von PGE_2 charakteristischer Weise zu keiner Einschränkung der antientzündlichen Wirkung des Indomethacins auf die Gelenke. An einzelnen Probanden wurde darüberhinaus eine günstige Beeinflussung der Äthanol-induzierten Schädigung der Magen- und Duodenalschleimhaut durch Prostaglandine beschrieben (Ruppin et al., 1981; Tarnawski et al., 1981). Kleinere, kontrollierte Doppelblind-Untersuchungen mit PGE_2 sprechen zudem für eine allein aufgrund der Zytoprotektion signifikant beschleunigte Heilung von Magen- und Duodenalulcera (Fung und Karim, 1976; Kollberg und Slezak, 1982). Es kann daher vermutet werden, daß die starke antiulcerogene Wirkung der methylierten PGE_2-Derivate, die in größeren, multizentrischen Studien (Rybicka und Gibinski, 1978; Vantrappen et al., 1982) nachgewiesen wurde, auf eine Kombination von Säurehemmung und Zytoprotektion zurückzuführen ist.

Substanzen, die wie Aspirin, Indomethacin oder Steroide mit der Prostaglandinbiosynthese interferieren, verursachen

starke, oft hämorrhagische Schleimhautläsionen, die durch die exogene Zufuhr geringer Mengen an Prostaglandinen verhindert werden können. Dies legt eine physiologische Bedeutung der durch endogene Prostaglandine vermittelten Zytoprotektion nahe. In all jenen Fällen, in denen fulminante Epithelnekrosen durch Noxen ausgelöst werden, die nicht auf die Prostaglandinfreisetzung einwirken, könnten exogen applizierte Prostaglandine ein relatives Defizit lokaler endogener Zytoprotektiva überwinden helfen.

Die protektive Wirkung der Prostaglandine ist keineswegs auf die Schleimhaut des Magens und Duodenums beschränkt, sondern wird im gesamten Verdauungstrakt angetroffen. 16,16-dm-PGE_2 senkt die Entstehungsrate penetrierender Ulcera im Jejunum und Ileum der Ratte, die sich nach viertägiger Indomethacin- oder zehntägiger Prednisolongabe ausbilden (Robert, 1975 ; Lancaster und Robert, 1978). Bei Hamstern vermochte 16,16-dm-PGE_2 auch eine durch Clindamycin induzierte Colitis zu verhindern (Robert et al., 1980).

Weitere Untersuchungen deuten an, daß die Zytoprotektion der Prostaglandine nicht nur Schleimhäute vor akuten Gewebeschäden bewahrt, sondern auch in parenchymatösen Organen wirksam ist. Erste Befunde hierfür fanden sich an der Leber. 16,16-dm-PGE_2 schützte das Leberparenchym der Ratte vor massiver, fettiger Degeneration und Nekrosen, die durch Galaktosamin, α Naphthylisothiozyanat und Tetrachlorkohlenstoff ausgelöst wurden (Stachura et al., 1980, 1981; Ruwart et al., 1981). Nichtsdestoweniger vermochte es in einer Dosierung von 4 μg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. nicht, die mit hoher Letalität und schweren hepatischen Hämorrhagien verbundene Phalloidinintoxikation der Ratte zu lindern, obwohl die gleiche Dosis die Entstehung einer Galaktosaminhepatitis nahezu vollständig verhinderte (Wdowinski et al., 1982).

Gallensäuren und Aspirin lösen am in situ perfundierten Pankreasgang der Ratte eine Permeabilitätssteigerung aus, die sich in einer Abnahme der HCO_3^--Konzentration im Perfusat

ausdrückt. 16,16-dm-PGE_2 reduziert diesen Elektrolytverlust signifikant, ohne jedoch die Ausgangswerte zu erreichen (Reber et al., 1980a; Tweedie et al., 1981). Gleichzeitig verhindert es die Verbreiterung der Interzellulärräume des Duktusepithels, wie sie bei alleiniger Injektion von Gallensäuren beobachtet wird (Reber et al., 1980b). Die Autoren interpretieren diese Befunde als Hinweis auf eine mögliche zytoprotektive Wirkung der Prostaglandine am Pankreas. Ein solcher Schutzeffekt auf den Verlauf einer akuten Pankreatitis wurde erstmals von Manabe und Steer (1980) bei Mäusen beschrieben. Sie induzierten eine Pankreatitis durch 24-stündige cholinfreie-äthioninhaltige Diät und stellten nach Gabe von 200 µg/KG PGE_2 s.c. 1 h und 4 h nach Beginn der Diät eine auf etwa die Hälfte herabgesetzte 5-Tage-Letalität sowie eine günstige Beeinflussung verschiedener biochemischer Parameter fest. Nichtsdestoweniger unterschieden sich aber die Pankreata der Prostaglandin-behandelten Tiere histologisch nicht von denen der Kontrolltiere. In einer anderen Untersuchung ließ sich jedoch kein zytoprotektiver Effekt des nativen PGE_2 auf die Äthionin-induzierte Pankreatitis der Ratte nachweisen (Martin et al., 1981a).

Die Bedeutung endogener Prostaglandine im pathologischen Geschehen der Pankreatitis ist ebenfalls noch nicht hinreichend geklärt. In der Anfangsphase der Pankreatitis konnten erhöhte Konzentrationen PGE_2-ähnlicher Substanzen im Pankreasvenenblut des Hundes gemessen werden (Glazer und Bennet, 1976). Während Lankisch et al. (1978) über eine Senkung der Letalität der Galle-induzierten Pankreatitis der Ratte durch Gabe von Indomethacin berichteten, führten in einer Folgearbeit sowohl Indomethacin als auch Aspirin und eine fettfreie Diät am gleichen Tiermodell zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose, die mit stärkeren Nekrosen und Blutungen im Pankreas verbunden war (Olazabal und Nascimento, 1980).

1.4. Somatostatin

1.4.1. Chemie, Pharmakologie und Vorkommen des Somatostatins

Die Arbeitsgruppe um R.Guillemin entdeckte und charakterisierte 1973 ein Polypeptid aus ca. 500 000 Schafshypothalami, das sowohl in vitro als auch in vivo die Sekretion des Wachstumshormons in der Hypophyse hemmen konnte (Brazeau et al., 1973; Burgus et al., 1973). Diese Substanz wurde aufgrund ihrer primär erkannten Wirkung, der später die Erkennung vieler weiterer neuronaler, humoraler und parakriner Effekte in unterschiedlichen Organsystemen folgte, als Somatostatin (S) bezeichnet. Wenige Jahre danach gelang Schally et al.,(1975,1976) die Isolierung eines Somatostatins mit gleicher Primärstruktur aus Schweinehypothalami.

Somatostatin ist ein Tetradecapeptid mit einer Molekularmasse von M = 1638. Seine Primärstruktur ist in Abb. 2 dargestellt. Zwischen den Aminosäuren 3 und 14 wird das Polypeptid durch eine Disulfidbrücke zyklisch verbunden. Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren die antiparallele Faltblattstruktur des Somatostatins, dessen eines Ende hydrophile, das andere aber hydrophobe Eigenschaften aufweist. Der rezeptorspezifische Teil des Moleküls wird durch die Aminosäuren 7 - 10 gebildet (Holladay und Puett, 1976; Holladay et al., 1977; Veber et al., 1979).

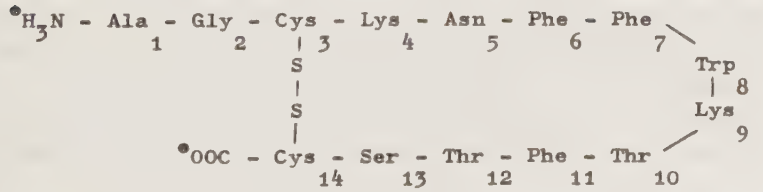


Abb. 2 Primärstruktur des Somatostatins

Neben dem zyklischen, nativen Somatostatin ist auch seine lineare, synthetische Form, in der die Disulfidbrücke im Molekül reduziert ist, biologisch aktiv (Brazeau et al., 1974a, b). Es wird angenommen, daß die lineare Form in vivo in zyklisches Somatostatin übergeführt wird.

Vielfach wurde die Vermutung geäußert, daß Somatostatin ähnlich wie andere Proteohormone durch posttranslatorische Abspaltung aus einem größeren Prohormon hervorgehe (Schally et al., 1976; Ensinck et al., 1978; Patel und Reichlin, 1978). Tatsächlich konnte bei Schwein, Schaf, Ratte und Mensch ein aus 28 Aminosäuren bestehendes 'big somatostatin' (S-28) isoliert werden, dessen C-terminales Ende (AS_{15-28}) der Sequenz des S-14 entspricht (Böhlen et al., 1980; Pradayrol et al., 1980; Schally et al., 1980; Benoit et al., 1982; Ito et al., 1982). Ob es sich jedoch beim S-28, das verglichen mit dem S-14 eine längere Halbwertszeit und überraschender Weise deutlich stärkere Potenz bei ähnlichem Wirkungsspektrum besitzt, um einen wirklichen Vorläufer des S-14 handelt, bleibt umstritten (Brown et al., 1981; Brazeau et al., 1981; Vaysse et al., 1981).

Die Halbwertszeit exogen zugeführten Somatostatins beträgt beim Menschen etwa 1,7 Minuten (Sheppard et al., 1979; Bethge et al., 1980). Brazeau et al. (1974a) schätzten die biologische Halbwertszeit bei der Ratte auf weniger als 10 Minuten. Untersuchungen mit ^{3}H-markiertem Somatostatin konnten an Ratten eine gemischte Kinetik mit den drei aufeinanderfolgenden Plasmahalbwertszeiten $t_{1/2}$ = 1, 3 und 20 Minuten aufzeigen (Peters, 1982). Diese Arbeit wies auf eine schnelle Elimination des exogenen Somatostatins aus dem Blut in das Gewebe mit anschließender teilweiser Rückverteilung hin. Da zudem der Gehalt an Somatostatin im Blut in vitro über 30 Minuten konstant blieb, wurde Somatostatin vorwiegend im Gewebe und nicht im Blut metabolisiert. Leber und Niere spielten hierbei im Verhältnis zu Muskel, Haut und Darm nur eine untergeordnete Rolle. Die Verteilung in Duodenum und Pankreas wurde von Peters (1982) nicht bestimmt, doch ist

aus Messungen am in situ perfundierten Hundepankreas eine hohe spezifische Extraktion in dieses Organ bekannt (Taborsky und Ensinck, 1983).

Somatostatin kommt weitverbreitet im Organismus vor. Nach seiner Entdeckung im Hypothalamus wurde es auch im Pankreas und Darm durch eine aufwendige Extraktion und Strukturanalyse nachgewiesen (Pradayrol et al., 1978, 1980; Noe et al., 1979). Daneben fanden sich Somatostatin-produzierende Zellen immunhistochemisch in vielen Bereichen des zentralen und peripheren Nervensystems, der Schilddrüse, des Magen-Darm-Traktes, des Gallengangs und des Pankreas, sowie in Thymus, Harnblase und Uterus. Auch in Plasma, Liquor, Urin und Amnionflüssigkeit, sowie im exokrinen Antrum-, Duodenal- und Pankreassekret konnte eine somatostatin-like-immunoreactivity (SLI) bestimmt werden (Uvas-Wallensten et al., 1978; Ertan et al., 1981; Bethge et al., 1982; Dancygier et al., 1983). Im Gastrointestinaltrakt wird Somatostatin von den sogenannten D-Zellen synthetisiert, die dem APUD (amine precursor uptake and decarboxylation)-System angehören. Die Konzentration der D-Zellen ist im Pankreas, Magen (besonders Antrum) und Duodenum am größten und nimmt im Darm analwärts ab. D-Zellen bilden im Pankreas einen Teil des Inselapparates, während sie in Magen und Darm innerhalb der Schleimhaut anzutreffen sind (Bloom und Polak, 1978).

Die basale, endogene Somatostatin-(SLI)-Konzentration beträgt im peripheren menschlichen Plasma etwa 170 ng/ml (Vinik et al., 1981), während Arimura et al. (1978) bei Ratten Plasmakonzentrationen um 10 ng/ml ermittelten. Darüberhinaus wurde ein pathologisch hohes Auftreten von Somatostatin-(SLI) bei medullären Schilddrüsenkarzinomen (Bethge et al., 1982) und Somatostatin-produzierenden Tumoren des Gastrointestinaltraktes beschrieben (Stacpoole et al., 1983).

In einer phylogenetischen Studie konnte gastrointestinales Somatostatin erstmalig bei Vertebraten nachgewiesen werden.

Die während einer langen evolutiven Entwicklung unveränderte Primärstruktur deutet auf eine starke Konservativität des Somatostatingens hin. Es kann daher vermutet werden, daß Somatostatin eine bedeutende physiologische Funktion für die Körperhomöostase aller Vertebraten ausübt (Falkmer et al., 1978; King und Millar, 1979).

1.4.2. Extragastrointestinale Wirkungen und allgemeiner Wirkmechanismus des Somatostatins

Somatostatin zeichnet sich durch ein breites Spektrum nahezu ausschließlich inhibierender Einflüsse auf vielfältige Körperfunktionen aus. Es scheint daher die Rolle eines universellen physiologischen Hemmhormons zu besitzen. Somatostatin kann seine Wirkung je nach Lokalisation auf unterschiedliche Weise entfalten:

1. neuronal als Neurotransmitter und Neuromodulator im zentralen und peripheren Nervensystem

2. humoral über das zwischen Hypothalamus und Hypophyse ausgebildete Portalvenensystem und möglicherweise auch im Bereich des gastroenteropankreatischen Systems

3. parakrin im Inselapparat des Pankreas sowie in der gastroenteralen Schleimhaut

Somatostatin antagonisiert Strychnin-induzierte Krämpfe und verlängert die Hexobarbitalschlafzeit bei der Ratte (Brown und Vale, 1975). Seine Applikation in das ZNS beeinflußt die Spontanmotorik und das Verhalten der Tiere (Kastin et al., 1978). Es moduliert ferner die neuronale Impulsrate in verschiedenen Hirnregionen (Renaud et al., 1975; Phillis und Kirkpatrick, 1980). Wie der Nachweis von Somatostatin in synaptischen Vesikeln zeigt, wirkt es nicht nur als Neuromodulator, sondern wahrscheinlich auch als peptiderger Neuro-

transmitter (Berelowitz et al., 1978). Im autonomen Nervensystem schließlich erregt Somatostatin hemmende enterale Interneurone und inhibiert die Freisetzung von Azetylcholin im Plexus myentericus (Guillemin et al., 1976; Furness und Costa, 1979).

Somatostatin stellt ein Glied des hypothalamisch-hypophysären Regelsystems dar. Im Hypothalamus freigesetzt, erreicht es über das Portalvenenblut die Adenohypophyse und hemmt dort sowohl die basale als auch die stimulierte Sekretion von Wachstumshormon (GH) und Thyreotropin (TSH) (Brazeau et al., 1973; Hall et al., 1973). Diese Ergebnisse wurden später in vivo und in vitro bei Tier und Mensch vielfach bestätigt (Literatur bei Hall et al., 1978). Untersuchungen mit Anti-somatostatinserum belegen zudem die physiologische Bedeutung der Hemmung der GH- und TSH-Sekretion durch Somatostatin (Chiarra et al., 1978). Die Ausschüttung aller anderen adenohypophysären Hormone (FSH, LH, ACTH, PRL) wird dagegen in vivo nicht beeinflußt (Hall et al., 1978). Trotzdem aber gelang vereinzelt bei Patienten mit M.Addison oder Nelson-Syndrom eine Reduktion pathologisch erhöhter ACTH-Spiegel im Blut durch Somatostatin (Tyrell et al., 1975; Fehm et al., 1976). Die gesteigerte GH-Sekretion von Akromegalie-Patienten konnte zwar durch eine Somatostatininfusion deutlich vermindert werden, doch setzte nach Ende der Infusion meist sofort ein Rebound ein (Hall et al., 1973; Yen et al., 1974). Da auch die bekannten synthetischen Analoga des Somatostatins diese Charakteristik aufweisen, fand es bislang keinen Eingang in die Therapie der Akromegalie.

In mehreren Versuchen stellte die Arbeitsgruppe um G.A. Williams eine Hemmung der Parathormonsekretion durch Somatostatin bei Tieren und in vitro beim Menschen fest (Hargis et al., 1978; Williams et al., 1979; Kukreja et al., 1980).

Studien mit radioaktiv markierten Mikrosphären zeigten an Hunden, daß Somatostatin die Durchblutung im Splanchnikusgebiet signifikant senkt, ohne aber den Blutdruck, das Herz-

minutenvolumen oder intrakardiale Druckwerte zu verändern (Doertenbach et al., 1981; Becker et al., 1982). Der Blutdruck normo- oder hypertensiver Menschen wird ebenfalls durch alleinige Gabe von Somatostatin nicht beeinflußt (Rosenthal et al., 1978). Darüberhinaus tritt unter Somatostatin auch keine Wechselwirkung mit der Blutgerinnung auf (Mielke et al., 1978).

Über den Einfluß des Somatostatins auf entzündliche Reaktionen ist nur wenig bekannt. Bei der Ratte reduziert es das Trockengewicht von Fremdkörpergranulomen, die durch subkutane Implantation eines Baumwollfadens induziert wurden. Als Ursache dieses Phänomens nehmen Wagner et al. (1978) eine Hemmung der leukozytären Infiltration und Transformation durch Somatostatin an. Darüberhinaus soll Somatostatin jedoch in vitro die Histaminfreisetzung aus Mastzellen fördern (Diel et al., 1981; Theoharides et al., 1981).

Somatostatin entfaltet seine spezifischen Hemmwirkungen in geringer Dosis selektiv an ganz bestimmten Zellgruppen. So inhibiert es die GH- und TSH-Sekretion, läßt aber die Hormonfreisetzung benachbarter Hypophysenzellen unbeeinflußt. Ferner antagonisiert es in den Parietalzellen des Magens den durch Histamin ausgelösten Anstieg der cAMP-abhängigen Proteinkinaseaktivität, ohne aber auf die durch PGE_2 oder VIP stimulierte Aktivität dieses Enzyms in den nicht-parietalen Schleimhautzellen einzuwirken (Mangeat et al., 1982). All diese Daten lassen eine rezeptorvermittelte Wirkung des Somatostatins als sehr wahrscheinlich annehmen. Nichtsdestoweniger ist ein solcher Rezeptor bisher weder isoliert, noch hinreichend charakterisiert worden. Einzelaspekte wurden jedoch an Gehirnmembranen und isolierten Pankreasinseln beschrieben (Mehler et al., 1980; Coimbatore et al., 1981). Somatostatin senkt in vielen Versuchsmodellen die Adenylatzyklaseaktivität, doch scheint seine Wirkung auch direkt an zellulären Prozessen anzugreifen, die keiner unmittelbar cAMP-abhängigen Kontrolle unterliegen. Der Effekt könnte dann primär über eine Steigerung der K^+-Permeabilität vermittelt

werden. Die resultierende Hyperpolarisation vermindert die Aktivierung potentialabhängiger Ca^{++}-Kanäle in der Membran und damit den Ca^{++}-Influx in die Zelle. Die herabgesetzte intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration ist dann letztlich für die Sekretionshemmung verantwortlich (Kukreja et al., 1980; Pace, 1980; Rouleau und Barden, 1981; Fabiano deBruno et al., 1982; Kraicer und Chow, 1982). Es sei schließlich hervorgehoben, daß es sich hierbei lediglich um zur Zeit akzeptable Arbeitshypothesen handelt, der zelluläre Wirkungsmechanismus des Somatostatins in vielem aber durchaus noch unverstanden ist.

1.4.3. Wirkungen des Somatostatins auf Magen und Darm

Die Einnahme einer Eiweiß-, Kohlenhydrat- oder Fett-haltigen Mahlzeit löst eine verstärkte Somatostatinsekretion im gesamten gastroenteropankreatischen System aus. Die gastrale Freisetzung von Somatostatin wird auch direkt durch HCl oder eine Dehnung des Magens stimuliert. Die D-Zellaktivität unterliegt ferner einer hormonalen und neuronalen Kontrolle. Bombesin, Calcitonin, Gastrin, Glukagon und Sekretin steigern die Somatostatinausschüttung im Magen, während Insulin, Pankreatisches Polypeptid und Substanz P einen gegenteiligen Effekt ausüben. Die vermehrte D-Zellsekretion nach Perfusion mit Theophyllin und Dibutyryl-cAMP deutet auf eine Beteiligung der Adenylatcyclase in der Stimulus-Sekretions-Kopplung hin. ß-Sympathomimetika fördern die gastrale Somatostatinfreisetzung, wohingegen der Einfluß des Nervus vagus noch unklar ist (Arimura und Fishback, 1981; Koop et al., 1983).

Somatostatin inhibiert sowohl die basale als auch die vielfältig stimulierte Magensäuresekretion bei Tier und Mensch. Der Mechanismus dieser starken Inhibition schließt eine direkte Wirkung auf die Parietalzelle sowie sekundäre Effekte über die Beeinflussung anderer gastrointestinaler Hormone ein. Weiterhin senkt Somatostatin die Ausschüttung von

Pepsinogen und intrinsic factor. Es supprimiert ferner die gastroenterale Freisetzung von Cholezystokinin, Enteroglukagon, Gastrin, GIP, Motilin und Sekretin (Arnold und Lankisch, 1980). Darüberhinaus beobachteten Johansson und Aly (1982b) eine Stimulation der Schleimsekretion im Magen des Menschen durch Somatostatin.

Untersuchungen zum Einfluß des Somatostatins auf die gastrointestinale Motilität führten zu uneinheitlichen Ergebnissen. Beim Menschen kommt es wahrscheinlich zu einer Verzögerung der Magenentleerung (Peeters et al., 1983). Im Gegensatz hierzu berichteten Daumerie und Henquin (1982) über eine mäßige Passagebeschleunigung bei der Ratte. Somatostatin wirkt außerdem choleretisch (Ricci und Fevery, 1980). Wird Somatostatin gesunden Probanden infundiert, so verlangsamt es die enterale Resorption von Glukose und Aminosäuren (Krejs et al., 1980). Dieser Befund läßt sich allerdings an Ratten nicht bestätigen (Wilson et al., 1980; Daumerie und Henquin, 1982). In beiden Spezies wird die basale Flüssigkeitsresorption durch Somatostatin nicht beeinflußt. Das Peptid blockiert jedoch die Prostaglandin-induzierte Hemmung der Wasserreabsorption bei der Ratte und wirkt günstig auf die Diarrhoe von Karzinoid-Patienten ein (Dharmsathaphorn et al., 1980a, b; Krejs et al., 1980).

In Studien mit radioaktiv markierten Mikrosphären wurde bei Hunden nach Somatostatingabe eine starke Verringerung des Blutflusses in Magen, Ileum und Colon festgestellt. Die Durchblutung des Duodenums blieb aber insgesamt unverändert (Doertenbach et al., 1981; Becker et al., 1982). Samnegard et al. (1979) konnten jedoch eine Perfusionsminderung in der A. pancreaticoduodenalis superior messen. Auch am Menschen wurde mehrfach eine etwa 30 %ige Reduktion der Splanchnikusdurchblutung nachgewiesen, die aber bei Patienten mit einer Leberzirrhose nicht reproduziert werden konnte (Keller et al., 1979; Sonnenberg et al., 1981).

Somatostatin wird heute klinisch bei schweren akuten

Blutungen gastroduodenaler Ulcera eingesetzt. Mehrere Studien belegen seine gute Wirksamkeit in dieser Indikation und seine Überlegenheit gegenüber einer Cimetidintherapie (Kayasseh et al., 1980; Limberg und Kommerell, 1981a; Reichlin et al., 1982). Einzeldarstellungen berichten ferner von einem günstigen Einfluß des Somatostatins auf das Insulinom, Gastrinom, Glukagonom und VIPom (Long et al., 1979) sowie bei Patienten mit Dünndarmfisteln (Hild et al., 1982). Auf weitere, protektive Wirkungen des Somatostatins in Magen und Duodenum wird in Kap. 1.4.5 eingegangen.

1.4.4. Wirkungen des Somatostatins auf das endokrine und exokrine Pankreas

Somatostatin-produzierende D-Zellen finden sich im Pankreas ausschließlich in den Langerhans'schen Inseln, wo sie in enger topographischer und funktioneller Beziehung zu den benachbarten A-(Glukagon), B-(Insulin) und F-(pankreatisches Polypeptid freisetzenden) Zellen stehen. Die Sekretion des Somatostatins unterliegt hier der gleichen Regulation durch Nahrungsstoffe, gastrointestinale Hormone und autonom-nervale Einflüsse wie in der Magenschleimhaut (s. Kap. 1.4.3) (Rouiller et al., 1979; Arimura und Fishback, 1981).

Zu den gastroenteralen Wirkungen treten weitere Somatostatineffekte am Pankreas hinzu. Neben der Hemmung der exokrinen Sekretion inhibiert Somatostatin die Ausschüttung von Insulin, Glukagon und pankreatischem Polypeptid (Alberti et al., 1973; Christensen et al., 1974; Floyd et al., 1977). Untersuchungen mit Antisomatostatinserum an isolierten Pankreasinseln zeigen zudem, daß nicht nur pharmakologische Dosen, sondern auch innerhalb der Inseln parakrin wirkendes, endogenes Somatostatin derartige Veränderungen hervorruft (Taniguchi et al., 1977). Somatostatin nimmt deshalb eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase ein, ohne aber die Verwertung der Glukose direkt zu beeinflussen (Cherrington

et al., 1977). Entsprechend der jeweils im Vordergrund stehenden Partialwirkung verschlechtert Somatostatin die Glukosetoleranz von gesunden Probanden und Diabetikern mit endogener Insulin-Restsekretion (Sherwin et al., 1978; Waldhäusl et al., 1978), während nüchtern und postprandial gemessene Blutglukosewerte insulinpflichtiger Diabetiker deutlich verbessert werden (Gerich et al., 1974). Erhöhte Glukagonspiegel bei Streptozotozin-diabetischen Ratten könnten angesichts einer verstärkten Somatostatinsekretion mit konsekutiver D-Zellhypertrophie und -hyperplasie in den Pankreasinseln auf einen unzureichenden, endogenen Kompensationsversuch in der diabetischen Pathophysiologie hindeuten (Orci et al., 1976; Patel et al., 1978). Doch fand die Applikation pharmakologischer Somatostatindosen aufgrund der geringen Halbwertszeit und der Nichtverfügbarkeit selektiver Analoga mit minimaler GH-, TSH- und Insulinhemmung bisher keinen Eingang in die Therapie des Diabetes mellitus.

Sekretin und Cholezystokinin stimulieren in den D-Zellen des Inselapparates die Freisetzung von Somatostatin, das anschließend parakrin oder humoral auch in das exokrine Pankreas gelangen kann (Ipp et al., 1977). Beim Menschen hemmt Somatostatin sowohl die basale als auch die vielfältig stimulierte exokrine Pankreassekretion und verringert deren Volumen, Bicarbonat- und Enzymgehalt (Creutzfelddt et al., 1975). An wachen und anästhesierten Ratten dagegen löst Somatostatin ein differenziertes Sekretionsverhalten aus. Während neben der basalen auch die Cholezystokinin- und Caerulein-induzierte Amylasefreisetzung vermindert wird, führt Somatostatin zu keiner Änderung der hydrokinetischen Sekretion nach Gabe von Sekretin (Fölsch et al., 1978; Adler et al., 1980; Morisset et al., 1982). Ferner ist Somatostatin in der Lage, die Durchblutung des Pankreas signifikant einzuschränken (Becker et al., 1982).

Innerhalb des Gastrointestinaltraktes wird Somatostatin durch eine Fülle, im Verlauf des Verdauungsprozesses auftretender , hormonaler und nicht-hormonaler Substanzen

freigesetzt. Diese Funktionsgrößen werden dann rückkoppelnd auf lokaler Ebene gehemmt. Zusammenfassend erhält Somatostatin damit eine wichtige physiologische Bedeutung für die Feinregulation der Integration von Nahrungsaufnahme und Stoffwechsel. Zugleich ökonomisiert es den Mechanismus der Glukosehomöostase. Darüberhinausgehende, protektive Eigenschaften des Somatostatins werden im folgenden Kapitel dargestellt.

1.4.5. Protektive Wirkungen des Somatostatins

Neben seinen inhibitorischen Eigenschaften vermag Somatostatin im Tierversuch protektive Einflüsse gegenüber vielfältigen Zellschäden auszuüben. So verringert es signifikant das Auftreten hämorrhagischer Erosionen nach intragastraler Gabe von absolutem Äthanol (Szabo und Usadel, 1982). Darüberhinaus konnte eine deutliche Reduktion der Häufigkeit und Größe Streß-induzierter Erosionen und Ulcera des Magens durch Somatostatin von vielen Autoren nachgewiesen werden (Zierden et al., 1976; Mattes et al., 1976; Schwille et al., 1977; Balibrea et al., 1979).

In ähnlicher Weise wirkte sich die prophylaktische Gabe von Somatostatin günstig auf die Entwicklung perforierender Ulcera duodeni aus, wie sie unter Streßbedingungen oder nach Cysteaminapplikation entstehen (Konturek et al., 1977b; Schwedes et al., 1977).

Cysteamin und Diphtherietoxin führen beide zu schweren, hämorrhagischen Nebennierenrindennekrosen, deren Letalität und Intensität durch Somatostatin vermindert werden kann (Schwedes et al., 1978, 1980). Sowohl Cysteamin als auch das Pilzgift α-Amanitin lösen in höherer Dosierung ein Lungenödem mit interstitiellen Blutungen aus. Diese, dem ARDS (adult respiratory dystress syndrome) im protrahierten Schock vergleichbaren Lungenveränderungen werden ebenfalls im Grad ihrer Ausprägung durch Somatostatin vorteilhaft beeinflußt

(Schwedes et al., 1978; Schwedes, 1981).

Protektive Effekte des Somatostatins lassen sich gleichermaßen an der Leber nachweisen. Intraperitoneale Galaktosamininjektionen verursachen in diesem Organ ausgedehnte Parenchymnekrosen mit leukozytären Infiltraten und einer Hyperplasie der Kupffer'schen Sternzellen. Die mikroskopischen Befunde von Ratten, die prophylaktisch Somatostatin erhalten hatten, zeigten dagegen eine nahezu vollständige Verhinderung der Entwicklung einer Galaktosaminhepatitis (Limberg und Kommerell, 1981b; Wdowinski et al., 1982). Die zyto- oder organoprotektive Wirkung des Somatostatins wurde ferner bei der Intoxikation von Ratten mit dem Knollenblätterpilzgift Phalloidin beobachtet. In einer Dosis von 1,2 mg/KG i.p. löste Phalloidin massive Lebernekrosen und -blutungen aus, an denen 90 % der Tiere innerhalb von vier Stunden verstarben. Im Unterschied zur Kontrollgruppe überlebten jedoch 30 % der Somatostatin-vorbehandelten Ratten, die zudem wesentlich geringere pathologische Veränderungen aufwiesen (Schwedes et al., 1981; Wdowinski et al., 1981b, 1982).

Weitere Untersuchungen ergaben erste Anhaltspunkte für den Mechanismus dieser Somatostatinwirkung. Szabo und Usadel (1981) fanden, daß die Phalloidinschädigung mit einer initialen Permeabilitätssteigerung der intrahepatischen Gefäße verbunden ist, die durch Somatostatin verhindert werden kann. Zusätzlich übt Somatostatin einen direkten protektiven Einfluß auf isolierte Hepatozyten und Kupffer'sche Sternzellen aus (Pott et al., 1983). Sulfhydrylgruppen spielen darüberhinaus eine essentielle, im einzelnen jedoch noch nicht geklärte Rolle in der Vermittlung dieser Somatostatineffekte (Szabo und Usadel, 1982).

Die oben dargestellten Ergebnisse verdeutlichen, daß Somatostatin sowohl epitheliales als auch parenchymatöses Gewebe ganz oder zumindest teilweise vor akuten Zellnekrosen zu schützen vermag. Der im weiteren Sinne protektive Effekt

scheint sich darüberhinaus auch auf die Entwicklung typischer Manifestationen Schock-bedingter Schäden zu erstrecken.

Die Hemmung der exokrinen Pankreassekretion ließ in Verbindung mit möglichen zytoprotektiven Einflüssen eine Somatostatintherapie der akuten Pankreatitis aussichtsreich erscheinen. Während eine Untersuchung am Hund über die Prävention einer hämorrhagischen, Galle-induzierten Pankreatitis durch Somatostatin berichtet (Schwedes et al., 1979), liegen bei Ratten widersprüchliche Ergebnisse vor. Lankisch et al. (1977) konnten keine Verbesserung der Letalität oder des mikroskopischen Bildes der Na-Taurocholat-Pankreatitis feststellen. Demgegenüber verminderte Somatostatin sowohl die Inzidenz als auch den morphologischen Schweregrad einer akuten Pankreatitis, die mit Hilfe von Caerulein oder Enterokinase ausgelöst wurde (Adler et al., 1980; Mann et al., 1980).

Am Menschen wirkt sich eine frühe Somatostatininfusion vorteilhaft auf die Verhütung und Behandlung entzündlicher Komplikationen nach Pankreasoperationen aus (Klempa et al., 1981). Ein günstiger, klinischer Eindruck in kleineren Pilotstudien (Limberg und Kommerell, 1980; Usadel et al., 1980) sowie einer Reihe von Einzelfallbeschreibungen gaben Anlaß, die Wirkung des Somatostatins auf den Verlauf der schweren akuten Pankreatitis des Menschen in einer multizentrischen Doppelblindstudie zu überprüfen (Usadel et al., 1980). Die Ergebnisse dieser, 1980 begonnenen APTS (Acute Pancreatitis Therapy with Somatostatin)-Studie liegen zur Zeit noch nicht vor.

1.5. Aufgabenstellung

Bislang ist keine medikamentöse oder chirurgische Therapie bekannt, die die hohe Letalität einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis zu senken vermag. Im Tierversuch entfalten Prostaglandine am Magen dosisabhängig zytoprotektive

Eigenschaften, die als eigenständige Wirkqualität von antisekretorischen Effekten abgrenzbar sind. In ähnlicher Weise kann auch Somatostatin das Magenepithel vor akuten toxischen Nekrosen schützen. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist daher die Frage, ob Prostaglandine oder Somatostatin auch protektive Wirkungen auf die Entwicklung autodigestiver Nekrosen der akuten hämorrhagischen Pankreatitis ausüben. Erste Versuche anderer Autoren führten in diesem Zusammenhang zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Die vorliegende tierexperimentelle Studie untersucht den Einfluß des 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und des Somatostatins auf die durch einen temporären 'closed-duodenal-loop' induzierte akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte. Im Unterschied zur Galle-induzierten Pankreatitis dient bei der bisher wenig untersuchten closed-loop-Pankreatitis der Triggermechanismus eines duodenalen Refluxes zur Auslösung der Bauchspeicheldrüsenentzündung. Um eine detaillierte Bewertung zu ermöglichen, wird neben der Bestimmung der Letalität und der Amylaseaktivitäten im Aszites und Serum eine topographisch differenzierte (Caput, Corpus, Cauda), semi-quantitative histologische Aufarbeitung durchgeführt. Darüberhinaus wird die Wirkung von 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und Somatostatin auf begleitende, säureunabhängige entzündlich-ulceröse Läsionen des Duodenums geprüft.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung des Einflusses einer gleichzeitigen Gabe von 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und Somatostatin auf die akute hämorrhagische Pankreatitis sowie entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen der Ratte. Die vergleichende Beurteilung an Pankreas und Duodenum soll erste Ansatzpunkte aufzeigen für die Wechselbeziehung einer durch Somatostatin oder Prostaglandine vermittelten Zytoprotektion an epithelialen und parenchymatösen Geweben. Schließlich sollen die sich hieraus ergebenden Schlußfolgerungen im Hinblick auf den möglichen Wirkmechanismus des Prostaglandin E_2 und des Somatostatins diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an 96 männlichen Spraque-Dawley Ratten (hauseigene Zucht, Tierversuchsanlage des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt) mit einem Körpergewicht von 200-250 g durchgeführt. Die Tiere wurden vor dem Versuch zu je zwei, während des Experiments einzeln in Makrolon-Käfigen Typ 3 mit einer Einstreu aus unbehandelten Hobelspänen gehalten. Sie erhielten stets Leitungswasser und bis zu Versuchsbeginn standardisiertes Trockenfutter (Altromin 1314, Altromin GmbH, Lage) ad libitum. Die Raumtemperatur betrug 21 $\pm$ 1° C bei ungeregelter Luftfeuchtigkeit und natürlichem Tag/Nachtrhythmus.

2.2. Pharmaka

Es wurden folgende Pharmaka appliziert:

- Nembutal$^{(R)}$ (La Societe Ceva, Neuilly-sur-Seine, France)

- 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 (Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA)
  Ein Teil der Stammlösung (1o mg/ml in 96 % Äthanol unvergällt p.a.) wurde jeweils bei Versuchsbeginn mit physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Konzentration (0,1 µg/ml bzw 1 µg/ml) verdünnt.

- lineares, synthetisches Somatostatin (Serono, Pharmazeutische Präparate, Freiburg)
  Für die subkutane Injektion als Depotpräparat wurden jeweils 250 µg Trockensubstanz in einer Protaminsulfat-Zinkchlorid-Suspension (1 mg Protaminsulfat in 1 ml bidestilliertem Wasser und 0,26 mg Zinkchlorid in 1 ml bidestilliertem Wasser) aufgelöst.

2.3. Versuchsanordnung

Alle Ratten wurden 5 Stunden lang mit Nembutal(R) (50 mg/KG) narkotisiert.

Nach einer Blutentnahme (ca. 1ml) zur Amylasebestimmung aus dem retrobulbären Venenplexus des inneren Augenwinkels wurden die Tiere mit einem Medianschnitt laparotomiert (Zeit t= 0 h). Nach Darstellung des Duodenums wurde dieses 0,5 und 3,5 cm distal des Pylorus durch einen Silikonschlauch (Ø = 1,5 mm) mit doppeltem Knoten ligiert. Die Ligaturen erfolgten in den Winkeln zweier,sich kurz vor dem Duodenum in je zwei Hauptäste teilender Mesenterialgefäße, so daß weder größere Blutgefäße unterbunden wurden, noch Hämorrhagien auftraten. Die Durchblutung der auf solche Weise angelegten, geschlossenen Duodenalschlinge ('closed loop') und der angrenzenden Darmabschnitte wurde nicht erkennbar beeinflußt. Die Laparotomiewunde wurde anschließend mit einer fortlaufenden geschützten Naht verschlossen.

Vier Stunden nach Bildung des closed-loop wurde den Ratten erneut retrobulbär Blut zur Amylasebestimmung entnommen und eine Relaparotomie durchgeführt. Anschließend wurde ca. 1 ml Aszites zur Messung der Amylaseaktivität aus der Bauchhöhle abpipettiert. Duodenum und Pankreas wurden dargestellt und makroskopisch beurteilt. Daraufhin wurden die Knoten der Silikonschläuche vorsichtig mit einem Skalpell durchtrennt und so die Ligaturen gelöst, ohne den Darm zu verletzen. Unmittelbar nach Öffnung des closed-loop setzten über das Duodenum fortlaufende, peristaltische Wellen ein, die eine normale Chymuspassage anzeigten. Die muskuläre Bauchdecke wurde erneut mit einer fortlaufenden geschützten Naht, die Bauchhaut mit Metallclips verschlossen.

Zur Zeit t= 24 h wurden die Ratten unter Äthernarkose großschnittig relaparatomiert und das gesamte Abdomen dargestellt. Zur Messung der Amylaseaktivität wurde ca. 1 ml Aszites entnommen. Anschließend wurden die Abdominalorgane,

insbesondere Duodenum und Pankreas makroskopisch beurteilt. Auf Fettgewebsnekrosen wurde im Bereich des Omentum majus, des Pankreas und des restlichen Peritoneums mit Ausnahme der Wundränder geachtet. Daraufhin wurde die Aorta abdominalis freigelegt und in ein anliegendes Röhrchen eröffnet. Die Tiere wurden somit zur Zeit t= 24 h durch Entbluten in Narkose getötet. Das erhaltene Blut diente einer weiteren Amylasebestimmung. Danach erfolgte die feine Präparation und Extirpation von Pankreas, Duodenum und Milz in einem Stück, wobei parapankreatisches Fett und Omentum majus sorgfältig abgetrennt wurden. Extra situ wurde dann das Lumen des Duodenums in voller Länge eröffnet und die Schleimhaut makroskopisch beurteilt. Der gesamte Organkomplex wurde schließlich in großflächig ausgebreiteter Form für die weitere, histologische Aufarbeitung in Bouin'scher Lösung 20 - 28 Stunden fixiert.

16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 (16,16-dm-PGE_2) wurde den Ratten in einer Dosierung von 0,4 µg/KG oder 4,0 µg/KG in zweistündigen Intervallen beginnend 0,5 h vor bis 3,5 h nach Bildung des closed-loop subkutan injiziert. Durch die Gabe des Prostaglandins nur während der Induktionsphase der Pankreatitis sollte eine Überlagerung der Zytoprotektion mit bekannten proinflammatorischen Eigenschaften in späteren Entzündungsphasen vermieden werden (s. Kap. 1.3.2).

Die subkutane Applikation des Somatostatins in einer Protaminsulfat-Zinkchlorid-Suspension erfolgte in einer Dosierung von 1,0 mg/KG 0,5 h vor sowie 1,5 h, 3,5 h und 7,0 h nach Bildung des closed-loop. Damit sollte eine hinreichende Somatostatinaktivität in der Induktions- und Anfangsphase der Pankreatitis gewährleistet werden.

Den Ratten der Kombinationsgruppe wurden Somatostatin und 16,16-dm-PGE_2 an verschiedenen Körperstellen subkutan injiziert.

Es wurden folgende Versuchsreihen aufgestellt, in denen die

Ratten randomisiert auf die einzelnen Gruppen verteilt wurden:

Versuchsreihe 1

Gruppe K — Kontrollen (n = 12)
Tier-Nr. 1 - 12

0,9 % NaCl-Lösung s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h

$PG_{0,4}$ — 16,16-dm-PGE_2 0,4 (n = 12)
Tier-Nr. 13-- 24

0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h

Versuchsreihe 2

Gruppe K — Kontrollen (n = 12)
Tier-Nr. 25 - 36

0,9 % NaCl-Lösung s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h

PG_4 — 16,16-dm-PGE_2 4 (n = 12)
Tier-Nr. 37 - 48

4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h

Versuchsreihe 3

Gruppe K — Kontrollen (n = 12)
Tier-Nr. 49 - 60

0,9 % NaCl-Lösung s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h,
+7,0 h

S — Somatostatin (n = 12)
Tier-Nr. 61 - 72

1,0 mg/KG Somatostatin s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h,
+7,0 h

Versuchsreihe 4

Gruppe K — Kontrollen (n = 12)
Tier-Nr. 73 - 84

0,9 % NaCl-Lösung s.c
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h, +7,0 h

S+PG — Somatostatin + 16,16-dm-PGE_2 4 (n = 12)
Tier-Nr. 85 - 96

1,0 mg/KG Somatostatin s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h, +7,0 h

4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.
zur Zeit t = -0,5 h, +1,5 h, +3,5 h,

2.4. Laborchemische und histologische Untersuchungen

2.4.1. Amylase (E.C. 3.2.1.1.)

Die Bestimmung der Amylaseaktivität im Aszites und Serum wurde mit Hilfe eines käuflichen Tests nach der Beckman-Methode (Manson und Yasmineh, 1979) durchgeführt.

2.4.2. Histologie

Das frisch entnommene Präparat, bestehend aus Pankreas mit Duodenum und Milz, wurde in großflächig ausgebreiteter Form 20 - 28 Stunden in Bouin'scher Lösung (Romeis, 1968) fixiert.

Bouin'sche Lösung: (nach Romeis, 1968)
15 Volumenteile heißgesättigte Pikrinsäurelösung
5 Volumenteile 40 % Formalin
1 Volumenteil Eisessig (98 - 100 % Essigsäure)

Nach der Fixierung erfolgte die Durchtrennung des Gewebeblocks in der Mitte des Pankreas, so daß zwei gleich große Hälften (Duodenum mit rechtem Pankreasanteil, linker Pankreasanteil mit Milz) entstanden, die dann in der aufsteigenden Alkoholreihe und Petroleumbenzin entwässert und anschließend in Paraffin eingebettet wurden. Von diesen Präparaten wurden in drei verschiedenen, parallelen Ebenen je zwei 5 µm dicke Schnitte angefertigt, die mit Hämatoxylin-Eosin (HE) nach Romeis (1968) und Hämalaun-Orange G-Phosphormolybdänsäure-Anilinblau (HOPA) nach Tonutti et al. (1960) gefärbt wurden.

2.5. Untersuchte Parameter

Die untersuchten Parameter sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Bei der histologischen Betrachtung der Bauchspeicheldrüse wurde alles Pankreasgewebe, das sich bei 63-facher Vergrößerung innerhalb dreier Gesichtsfelder medial des Duodenums befand, dem Caput pankreatis zugeordnet. Ebenso wurde die Cauda pancreatis als der Pankreasbereich definiert, der sich bei gleicher Vergrößerung in den drei medial der Milz gelegenen Gesichtsfeldern darstellte. Das Corpus pancreatis umfaßte entsprechend den Zwischenbezirk.

Die 24-Stunden-Letalitäten wurden in den einzelnen Versuchsreihen mit dem exakten Test von Fisher auf dem $p < 0,05$ - Signifikanzniveau geprüft. Der exakte Test von Fisher stellt eine Modifikation des Vierfelder χ^2- Tests für kleine Stichprobenumfänge dar (Sachs, 1978). Die vergleichende Auswertung der anderen, teils stetig quantitativen, teils ordinal skalierten Parameter erfolgte in angemessener Weise rein deskriptiv, da eine Anwendung statistischer Verfahren angesichts der gegebenen Tierzahl und insbesondere der Struktur testbezogener Abhängigkeiten nicht sinnvoll erschien.

Tab. 2 Untersuchte Parameter

untersuchter Parameter		zur Zeit t (h)
24 h - Letalität		24 h
Amylaseaktivität		
im Serum		0 h, 4 h, 24 h
im Aszites		4 h, 24 h
Makroskopische Untersuchung		
Duodenum	peritoneal	4 h, 24 h
	Mucosa	24 h
Pankreas		4 h, 24 h
Aszites		4 h, 24 h
Abdomen		24 h
Mikroskopische Untersuchung		
Duodenum		24 h
Pankreas	Caput	24 h
	Corpus	24 h
	Cauda	24 h

2.6. Morphologische Klassifikationen

Für die differenzierte, semi-quantitative Beurteilung der Morphologie von Duodenum und Pankreas wurden eine Reihe makroskopischer und mikroskopischer Klassifikationen entwickelt, die sich am Schweregrad der jeweiligen Läsionen orientieren.

2.6.1. Makroskopische Klassifikation des Duodenums (peritoneal)

D_a	normales Duodenum
D_b	geringe vaskuläre Injektion
D_c	mittelgradige vaskuläre Injektion
D_d	starke vaskuläre Injektion
D_e	schwere flächenhafte Hyperämie
D_f	hämorrhagisch tingiertes Duodenum

2.6.2. Makroskopische Klassifikation der duodenalen Schleimhaut

D_I	normale, zarte Mucosa
D_{II}	leichtes Ödem mit geringgradigen Fibrinbelägen
D_{III}	mittelgradige Fibrinbeläge auf vergröbertem Schleimhautrelief
D_{IV}	starke Fibrinbeläge auf grobem Schleimhautrelief
D_V	starke Fibrinbeläge und multiple Ulcerationen

2.6.3. Mikroskopische Klassifikation der duodenalen Schleimhaut

D_0 normale Mucosa mit geringer kleinzelliger Infiltration im Zottenstroma (vorwiegend lymphozytär)

D_1 ödematöse Zotten
verstärkte Basophilie der apikalen Epithelzellen
fibrinöse Schleimhautexsudate
mittelgradige kleinzellige Infiltration
vereinzelte Erosionen

D_2 hypotrophe, plumpe Zotten (auf mehr als die halbe normale Zottenhöhe abgeflacht)
starke fibrinöse Exsudate
starke kleinzellige Infiltration
einzelne Mikroblutungen
multiple Erosionen

D_3 atrophische Zotten (auf weniger als die halbe normale Zottenhöhe abgeflacht)
starke fibrinöse Exsudate
starke kleinzellige Infiltration der gesamten Mucosa, z.T. in die Submucosa reichend
einzelne Mikroblutungen
Ulcera duodeni

2.6.4. Mikroskopische Klassifikation der akuten Pankreatitis

P_0 normales Pankreasgewebe

P_1
- interstitielles, interlobuläres Ödem
- geringe fibrinöse Exsudate
- Vasodilatation
- histiozytäre Infiltrate im interlobulären Bindegewebe
- vereinzelt Fettgewebsnekrosen

P_2
- starkes interstitielles, intralobuläres Ödem
- mittelgradige fibrinöse Exsudate
- Azinusektasie
- mäßige granulozytäre Infiltration
- vereinzelte azinäre Zellnekrosen

P_3
- starke fibrinöse Exsudate
- starke granulozytäre Infiltrate z.T. diffus auf das Parenchym übergreifend
- schwere fokale Azinuszellnekrosen bei noch erhaltenen größeren Parenchymbezirken
- mittelgradige Blutungen

P_4
- starke fibrinöse Exsudate
- massive granulozytäre Infiltration
- massive diffuse Azinuszellnekrosen
- nur noch kleine disseminierte Parenchyminseln erhalten
- schwere Blutungen

P_1 kann einer ödematös-interstitiellen Pankreatitis zugeordnet werden, wogegen P_2 eine akute nekrotisierende Pankreatitis darstellt. P_3 und P_4 beschreiben Intensitäten einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis.

3. Ergebnisse

3.1. Letalität

Das angewandte Modell einer closed-loop-Pankreatitis der Ratte zeichnete sich durch eine Letalität von rund 33 % aus, die in den einzelnen Versuchsreihen gut reproduziert wurde. Während in den entsprechenden Kontrollgruppen ein Drittel der Tiere verstarben, überlebten alle Ratten, die 16,16-dm-PGE_2 in einer Dosierung von 0,4 oder 4,0 µg/KG s.c. erhalten hatten. Die Überlebensrate der Prostaglandin-behandelten Tiere (ÜR jeweils 100 %) unterschied sich damit in beiden Versuchsreihen signifikant ($p < 0,05$) von den Kontrollen (ÜR jeweils 66 %). Im Gegensatz hierzu bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen den Kontrollen und den Ratten, denen Somatostatin allein oder gleichzeitig mit 16,16-dm-PGE_2 injiziert wurde. Die Letalität betrug sowohl in der Somatostatingruppe als auch in der Kombinationsgruppe 25 % verglichen mit den Kontroll-Letalitäten von 42 % und 25 % (Abb. 3).

3.2. Makroskopische und mikroskopische Befunde am Duodenum

Vier Stunden nachdem das Duodenum am proximalen und distalen Ende ligiert worden war, fand sich eine starke Aufblähung der closed-loops, deren Umfang keine Differenzen zwischen den Kontrollen oder einer der behandelten Tiergruppen erkennen ließ. In allen anderen Parametern ergaben sich mehr oder minder deutliche Befundänderungen.

Bei den Kontrolltieren lag nach 4 Stunden im Mittel eine schwere flächenhafte Hyperämie, meist sogar eine hämorrhagische Tingierung des Duodenums vor ($D_{e/f}$). Nach Lösung der Ligaturen liefen sogleich peristaltische Wellen vom Pylorus kommend über das Duodenum und den Dünndarm hinweg, was zu einem völligen Rückgang der Duodenalaufweitung führte.

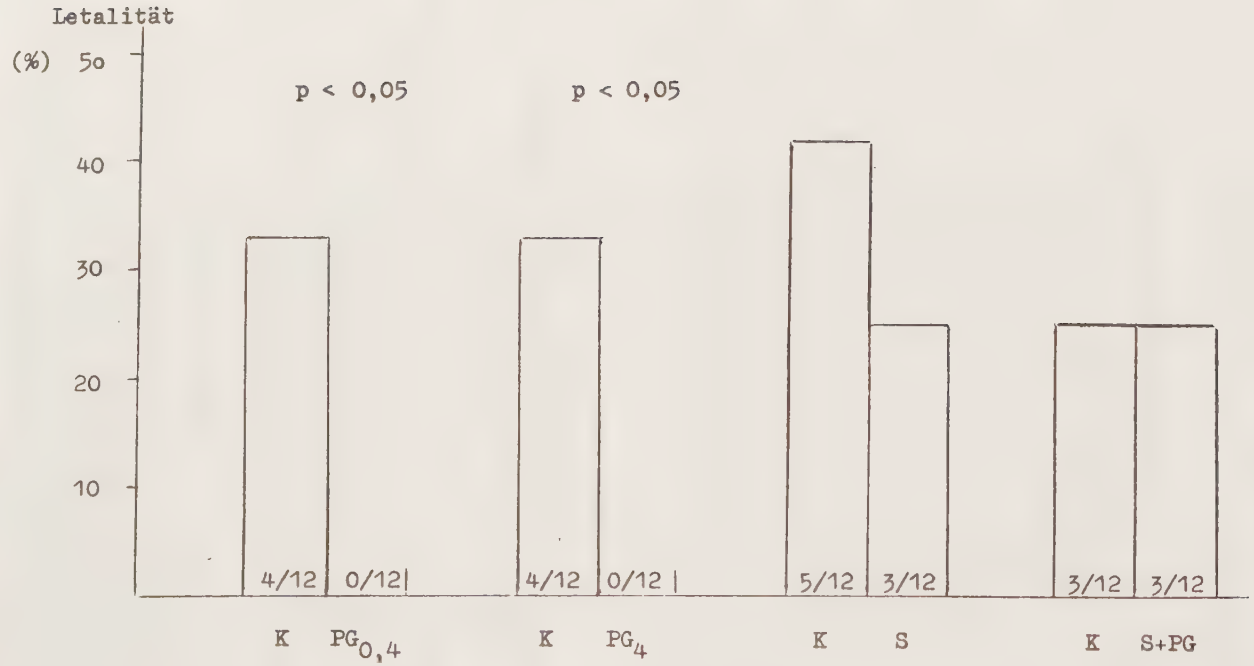
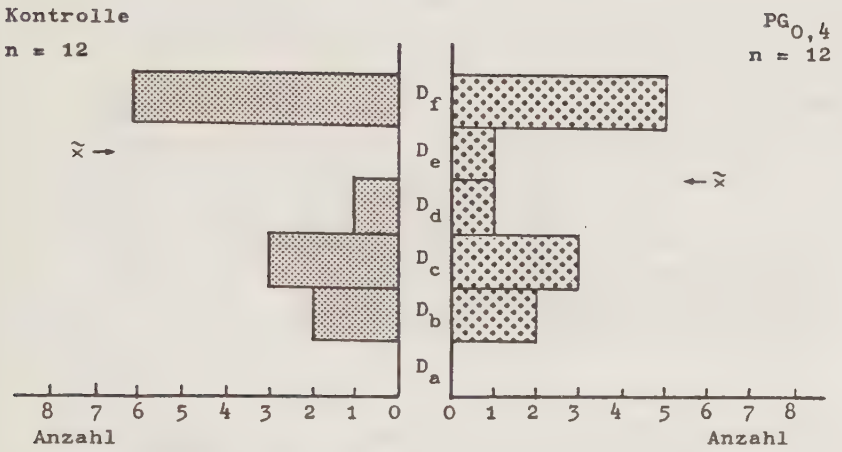
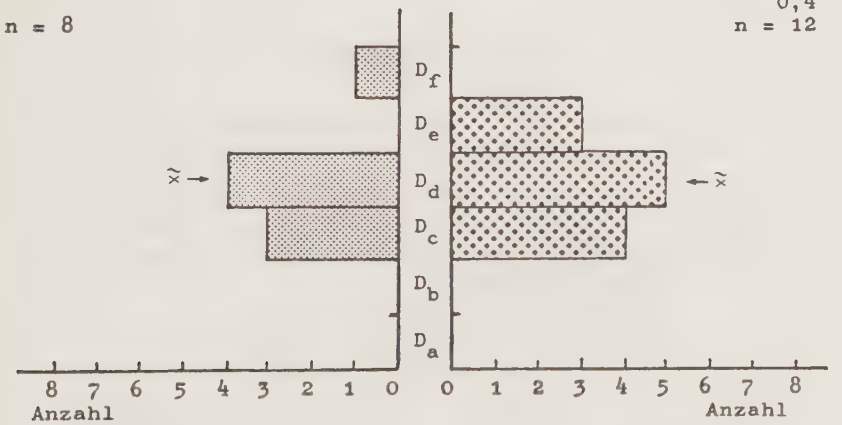


Abb. 3 Letalitäten der akuten hämorrhagischen Pankreatitis nach 24 Stunden.
K = Kontrolle, $PG_{0,4}$ = 0,4 µg/KG 16,16-dmPGE$_2$, PG_4 = 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE$_2$
S = 1,0 mg/KG Somatostatin, S+PG = 1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE$_2$

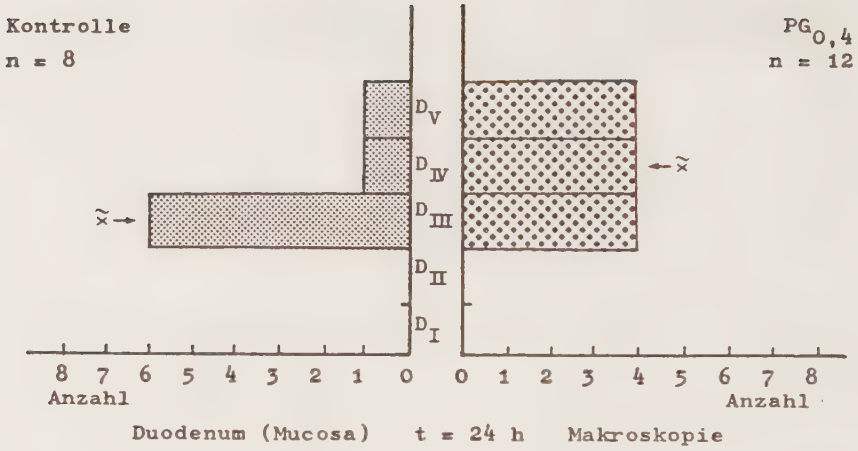


Duodenum (peritoneal) t = 4 h Makroskopie



Duodenum (peritoneal) t = 24 h Makroskopie

Abb. 4 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1)



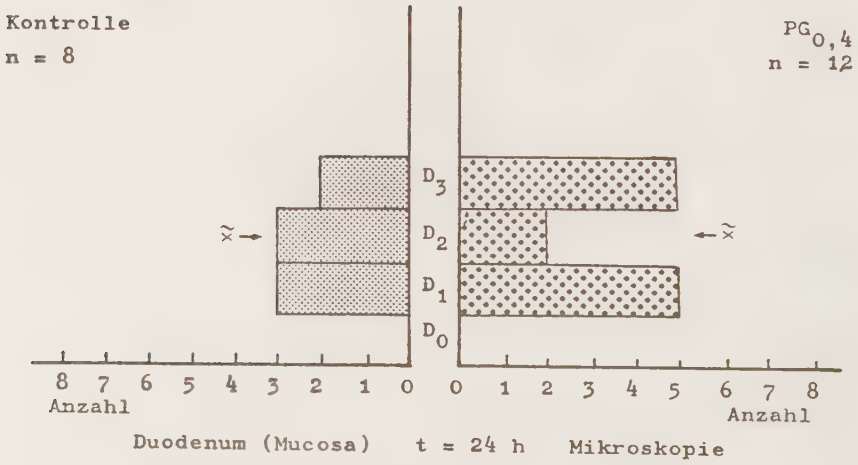


Abb. 5 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Makroskopische und mikroskopische Befunde der Duodenalmucosa nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.2 und 2.6.3)

20 Stunden danach blieb noch immer eine starke vaskuläre Injektion des Duodenums bestehen (D_d). Zu diesem Zeitpunkt stellte sich unter starken Fibrinbelägen meist ein grobes, ödematöses Schleimhautrelief dar (D_{IV}), in dem bei etwa 30 % makroskopisch erkennbare, multiple nicht-perforierende Ulcerationen lagen (D_V). Das histologische Bild wurde durch schwere duodenitische Veränderungen geprägt. Im Mittel traten hypotrophe bis atrophische Zotten mit starken fibrinösen Exsudaten und multiplen Erosionen sowie schweren kleinzelligen Infiltrationen auf, die bis an die Submucosa heranreichten (D_2). Rund 40 % der Kontrolltiere entwickelten Ulcera duodeni (D_3).

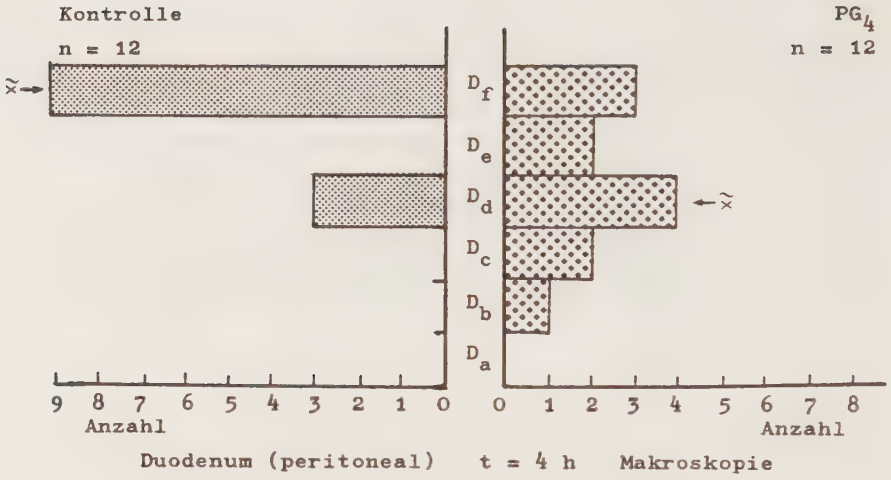
Gleichartige Verteilungsformen und fehlende oder nur sehr geringe Medianverschiebungen zwischen den Kontrollgruppen der einzelnen Versuchsreihen belegen die gute Reproduzierbarkeit der Duodenalläsionen im closed-loop-Modell der Ratte (Abb. 4 - 11).

3.2.1. Versuchsreihe 1

Das Ausmaß der pathologischen Veränderungen am Duodenum unterschied sich bei den Ratten, die 0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. erhalten hatten zu keinem Zeitpunkt weder makroskopisch noch mikroskopisch von den Befunden der Kontrollgruppe. Fast die Hälfte der Prostaglandintiere der Versuchsreihe 1 wies nach 4 Stunden ein hämorrhagisch tingiertes Duodenum auf (D_f), das nach 24 Stunden im Mittel noch eine starke vaskuläre Injektion zeigte (D_d). Auch die Schleimhautbefunde konnten durch 16,16-dm-PGE_2 in dieser Dosierung nicht verbessert werden. In 5 von 12 Fällen entstanden Ulcera duodeni (D_3) (Abb. 4 und 5).

3.2.2. Versuchsreihe 2

In der Versuchsreihe 2 verschob sich der Median des nach



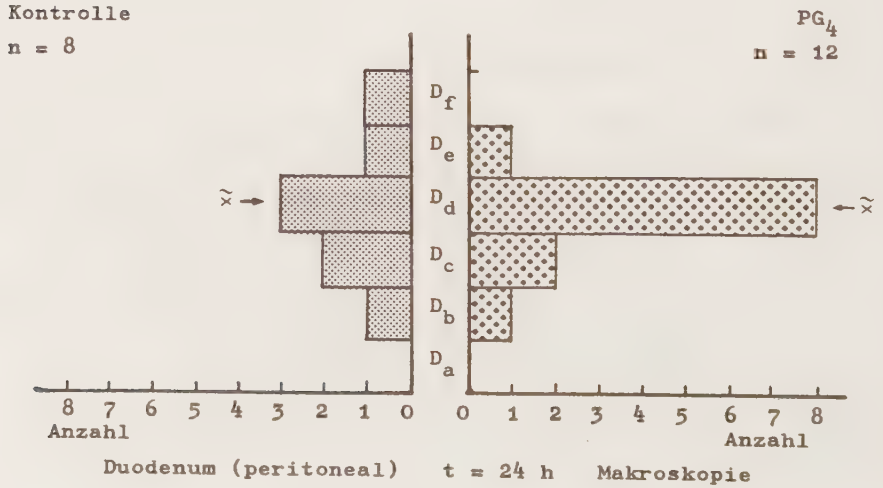
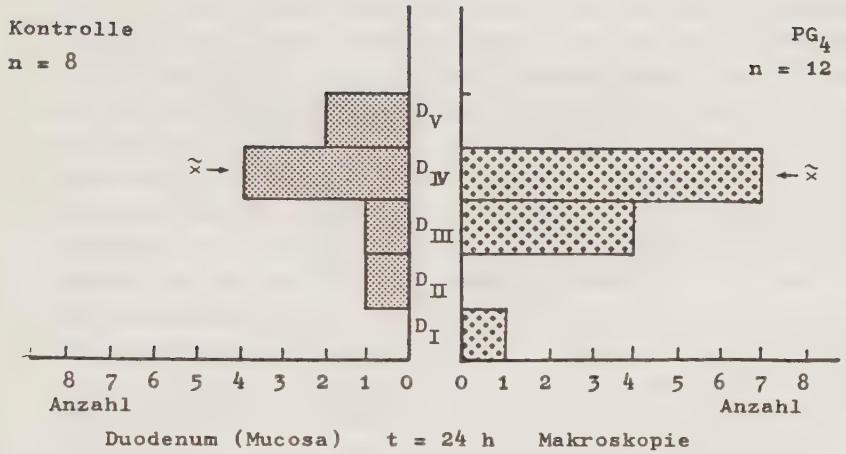


Abb. 6 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1)



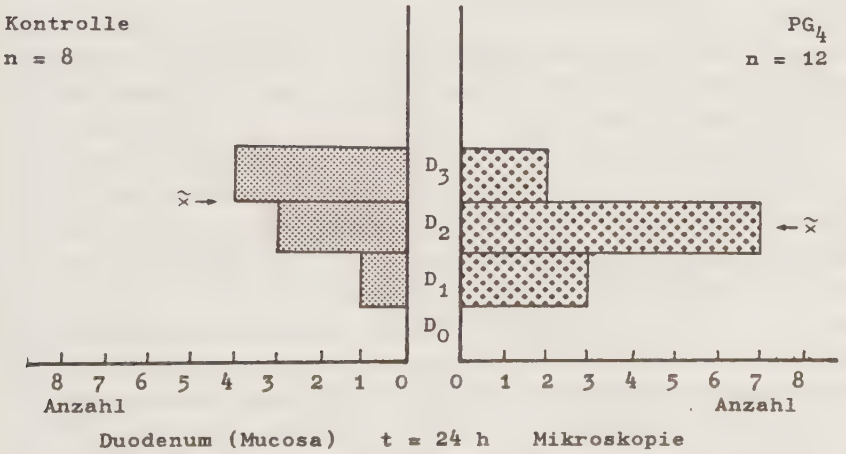
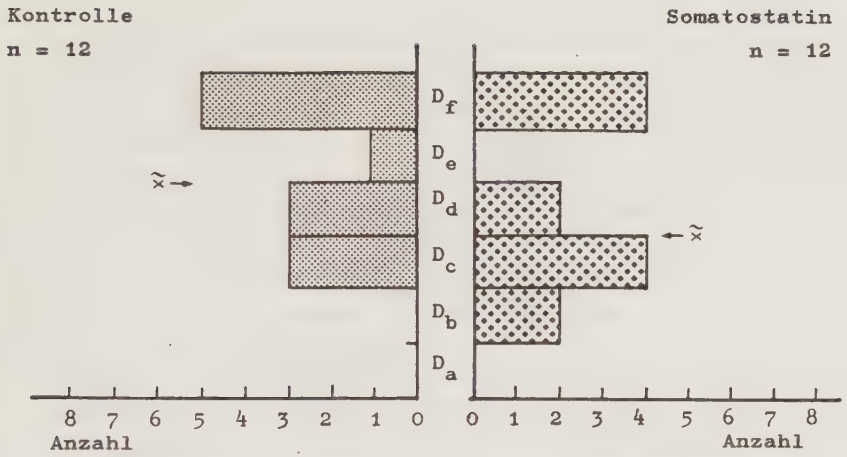


Abb. 7 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Makroskopische und mikroskopische Befunde der Duodenalmucosa nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.2 und 2.6.3)

4 Stunden erhobenen Duodenalbefundes deutlich zugunsten der mit 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 vorbehandelten Tiere (D_f - D_d). Während in der Kontrollgruppe 75 % der Ratten ein hämorrhagisch tingiertes Duodenum besaßen, trat dieses nur in 25 % der Prostaglandintiere auf. Ihr Median lag stattdessen beim Grad D_d, der durch eine starke vaskuläre Injektion definiert ist. Nichtsdestoweniger war nach 24 Stunden kein günstiger Effekt mehr auf die äußere Beurteilung des Duodenums nachweisbar. Sowohl der Median als auch das Verteilungsmuster glichen sich in beiden Gruppen.(Abb. 6). An der Schleimhaut selbst aber ließen sich wiederum leichte Verbesserungen in der Prostaglandingruppe erkennen. Während hier makroskopisch keine Schleimhautdefekte festzustellen waren und histologisch nur 2 von 12 Ratten (17 %) kleinere Ulcera duodeni aufwiesen, hatten 4 von 8 Kontrolltieren (50 %) Ulcera entwickelt (Abb. 7).

3.2.3. Versuchsreihe 3

Die mit Somatostatin behandelten Ratten wiesen nach 4 Stunden in 50 % lediglich eine geringe bis mittelgradige vaskuläre Injektion des Duodenums auf, während ein derartiger Befund in der Kontrollgruppe nur an 3 von 12 Tieren (25 %) erhoben werden konnte. Da aber in der Somatostatingruppe 4 von 12 Ratten (33 %) hämorrhagisch tingierte Duodena besaßen, war die Besserung zu diesem Zeitpunkt trotz der Medianverschiebung um eine Stufe insgesamt nur gering. Ein deutlicher positiver Einfluß des Somatostatins wurde nach Auflösung des closed-loop anhand der 24-Stunden-Ergebnisse nachgewiesen. Bei der peritonealen Beurteilung des Duodenums zeigen 8 von 9 Somatostatintieren (89 %) eine mittelgradige (D_c) oder geringe vaskuläre Injektion (D_b). Demgegenüber wurden 5 von 7 Ratten der Kontrollgruppe (71 %) in die höheren Schweregrade D_d (starke vaskuläre Injektion), D_e und D_f eingeordnet. Im Gegensatz zu den Kontrollen traten unter Somatostatingabe die Schweregrade D_e und D_f nicht auf. Bei einer Medianverschiebung um eine Stufe überlappten sich beide Verteilungen



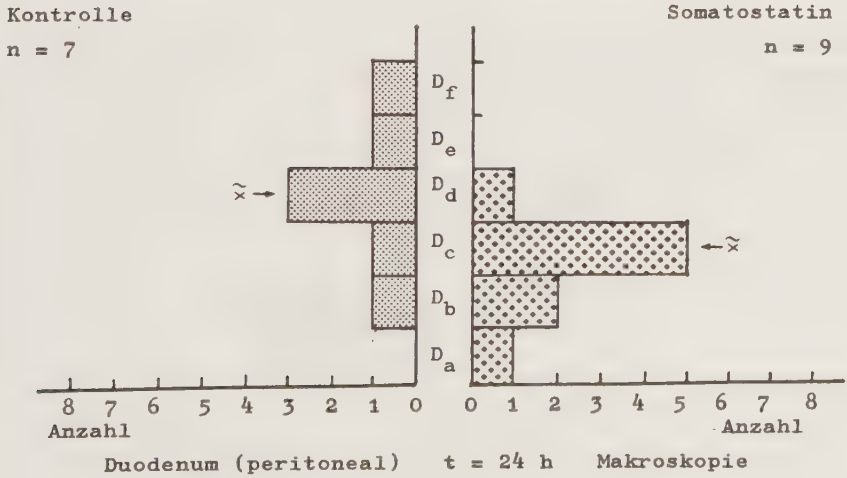
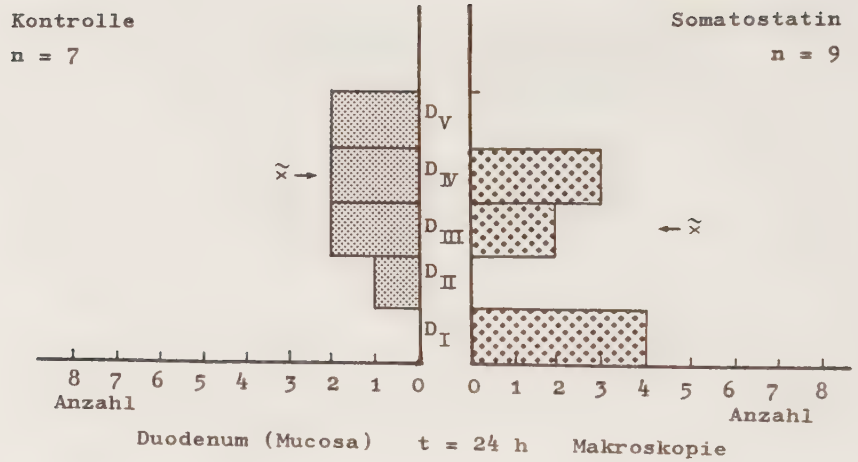


Abb. 8 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1)



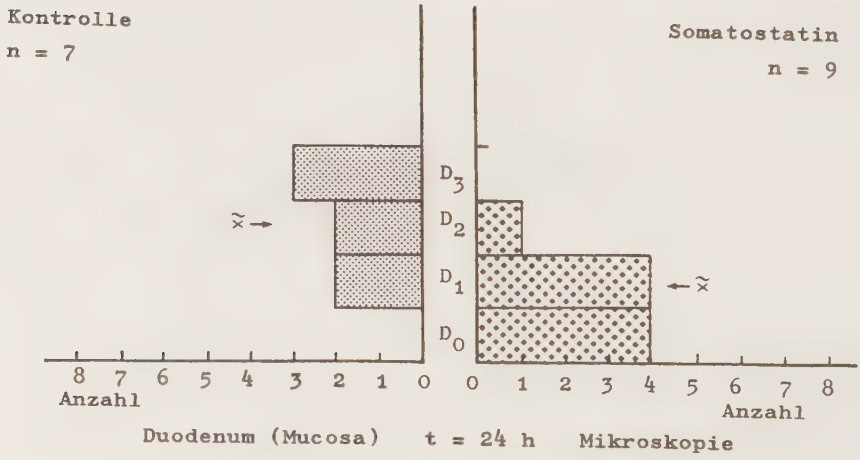


Abb. 9 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Makroskopische und mikroskopische Befunde der Duodenalmucosa nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.2 und 2.6.3)

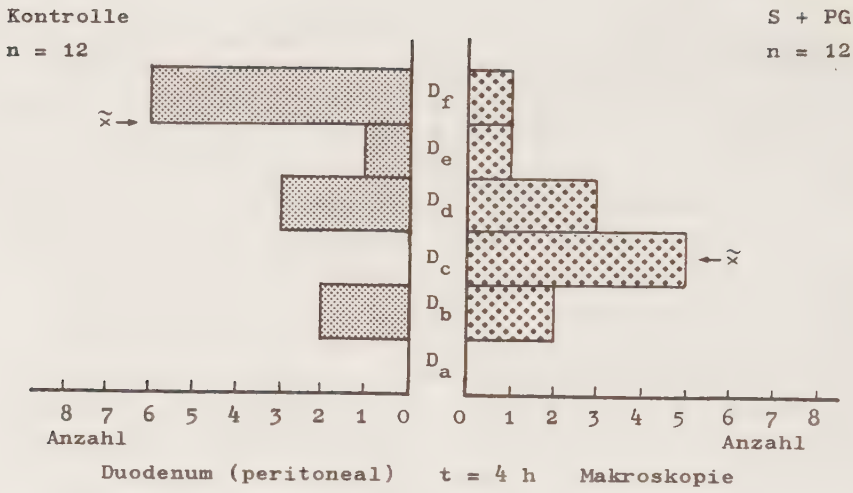
kaum (Abb. 8).

Makroskopisch konnten in der Somatostatingruppe keine Ulcerationen der Duodenalschleimhaut festgestellt werden. 4 von 9 Ratten (44 %) dieser Gruppe zeigten sogar eine völlig unauffällige, zart glänzende Mucosa (D_I). Andererseits wies kein Kontrolltier einen normalen Schleimhautbefund auf. Multiple Ulcerationen fanden sich unter den Kontrollen in 2 von 7 Fällen (29 %). Die Medianverschiebung von D_{IV} nach D_{III} weist ebenfalls auf die günstige Somatostatinwirkung hin. Auch mikroskopisch wurden nach Somatostatingabe keine Ulcera duodeni und nur bei 1 von 9 Tieren (11 %) multiple Erosionen nachgewiesen. Eine vollkommen ungeschädigte Mucosa besaßen 4 von 9 Ratten (44 %). Im Vergleich hierzu fand sich unter den Kontrolltieren keines mit einer normalen Schleimhaut, Ulcera duodeni traten dagegen in 3 von 7 Fällen (43 %) auf. Bei den Kontrollen lag der Median der histologischen Klassifikation zudem um eine Stufe höher als in der Somatostatingruppe (Abb. 9).

Somatostatin verhinderte im closed-loop-Modell der Ratte vollständig die Entwicklung von Ulcera duodeni. Schleimhauterosionen traten unter Somatostatin nur noch sehr selten auf. In vielen Fällen konnte die Duodenalmucosa durch Somatostatin vor jeglichen pathologischen Veränderungen bewahrt werden.

3.2.4. Versuchsreihe 4

Die gleichzeitige Gabe von 16,16-dm-PGE_2 (4,0 µg/KG) und Somatostatin verringerte die Hyperämie des Duodenums im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Mediane sanken nach 4 Stunden um 2 1/2, nach 24 Stunden um 2 Stufen. Im Mittel entwickelte sich in der Kombinationsgruppe eine mittelgradige vaskuläre Injektion (D_c), die nach Lösung der Ligaturen bis zur Zeit t = 24 Stunden in eine geringe vaskuläre Injektion (D_b) überging (Abb. 10).



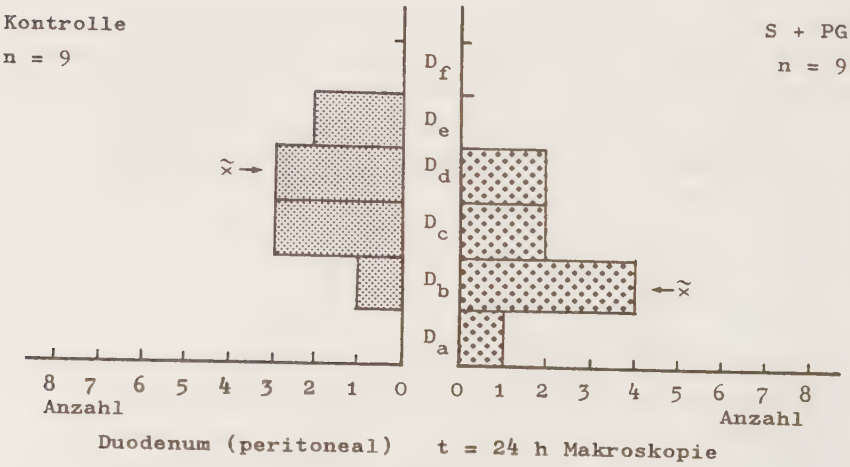
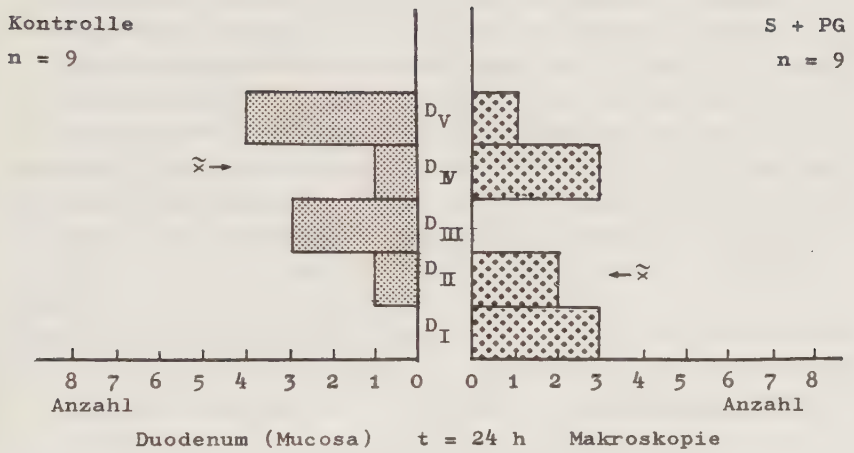


Abb. 10 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1)



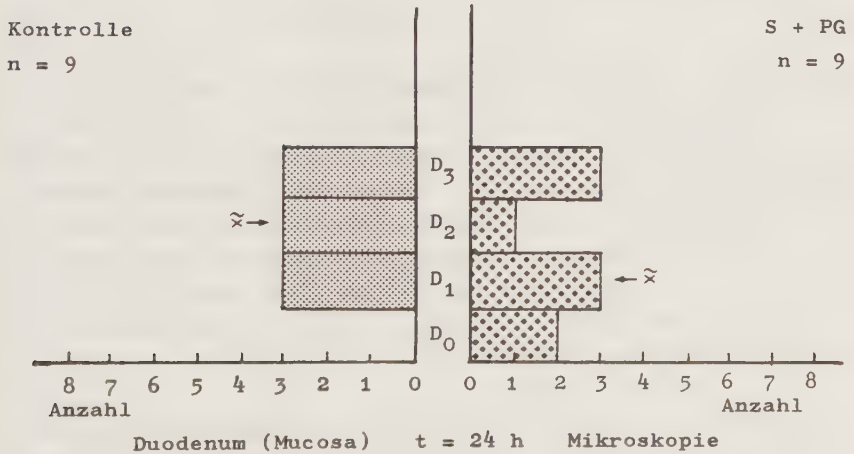


Abb. 11 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Makroskopische und mikroskopische Befunde der Duodenalmucosa nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.2 und 2.6.3)

Auch bei der makroskopischen Schleimhautuntersuchung ergab sich eine Medianverschiebung zugunsten der Kombination um zwei Stufen. An 3 von 9 Ratten (33 %), die 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin erhalten hatten, konnte ein Normalbefund erhoben werden, der sich bei keinem Kontrolltier fand. Multiple Ulcerationen waren makroskopisch in 45 % der Kontrollen aber nur in 11 % der behandelten Tiere erkennbar. Histologisch bestanden in der Kontrollgruppe im Mittel multiple Erosionen (D_2), bei den behandelten Tieren aber nur leichtere duodenitische Veränderungen mit vereinzelten Erosionen aber ohne deutliche Zottenabflachungen (D_1). Während kein Konntrolltier eine zarte, unveränderte Schleimhaut aufwies, fand sich diese bei 2 von 9 Ratten der Kombinationsgruppe (22 %). Das Auftreten von Ulcera duodeni war jedoch mit 33 % in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 11).

Die gleichzeitige Applikation von 16,16-dm-PGE_2 (4,0 µg/KG) und Somatostatin entwickelte somit einen günstigen Einfluß auf leichte duodenitische Läsionen, vermochte aber nicht die Inzidenz von Ulcera duodeni zu senken.

3.3. Amylaseaktivitäten im Serum und Aszites

In der deskriptiven Beurteilung der Amylaseaktivitäten werden Medianunterschiede immer dann als besonders deutlich eingestuft, wenn die Variationsbreite (Range) der einen Gruppe nicht über oder unter den Medianwert der anderen Gruppe hinausreicht. In diesen Fällen liegen stets mehr als die Hälfte aller Meßwerte einer Gruppe außerhalb der Variationsbreite der Vergleichsgruppe.

Die basale Amylaseaktivität im Serum anästhesierter Ratten betrug im Mittel 410 - 435 U/l. Die Induktion einer closed-loop-Pankreatitis erhöhte diese Enzymaktivität deutlich. Nach 4 Stunden wurde im Mittel ein Anstieg auf 580 - 775 U/l gemessen. 20 Stunden nach Lösung der Ligaturen (t = 24 h) fiel die Serum-Amylaseaktivität wieder ab und erreichte mit

Medianen um 435 - 470 U/l einen leicht über den Basalwerten gelegenen Bereich. Mit der Pankreatitisinduktion war die Exsudation von ca. 3 ml eines meist hämorrhagischen Aszites verbunden, in dem nach 4 Stunden bei starker Streuung eine mittlere Amylaseaktivität zwischen 2045 und 3080 U/l bestimmt wurde. Nach 24 Stunden fand sich in der Regel nur noch wenig Aszites, der bei manchen Ratten ganz fehlte. Im Aszites konnte zu diesem Zeitpunkt stets ein sehr deutliches Absinken der Amylaseaktivität auf Medianwerte zwischen 270 und 875 U/l beobachtet werden (Abb. 12 - 19).

3.3.1. Versuchsreihe 1

In einer Dosierung von 0,4 µg/KG s.c. veränderte 16,16-dm-PGE_2 im Vergleich zur Kontrollgruppe die Amylaseaktivität zu keinem Zeitpunkt weder im Serum noch im Aszites der Ratte (Abb. 12 und 13).

3.3.2. Versuchsreihe 2

Auch bei einer Dosierung von 4,0 µg/KG s.c. gleichen sich der Verlauf der Amylaseaktivitäten sowohl im Serum als auch im Aszites der Prostaglandin-behandelten Tiere und der Kontrollgruppe. Weder die basalen noch die Pankreatitis-stimulierten Amylasewerte wurden durch 16,16-dm-PGE_2 beeinflußt (Abb. 14 und 15).

3.3.3. Versuchsreihe 3

Die Serum-Amylaseaktivität wurde zur Zeit t = 0 Stunden und t = 4 Stunden durch Somatostatin deutlich gesenkt. Der basale Median der Somatostatin-behandelten Ratten lag bei 350 U/l, der Pankreatitis-stimulierte 4-Stunden-Median bei 560 U/l. Die Vergleichswerte der Kontrollen betrugen hierzu 440 U/l bzw. 775 U/l. Nach 24 Stunden stellte sich kein deutlicher

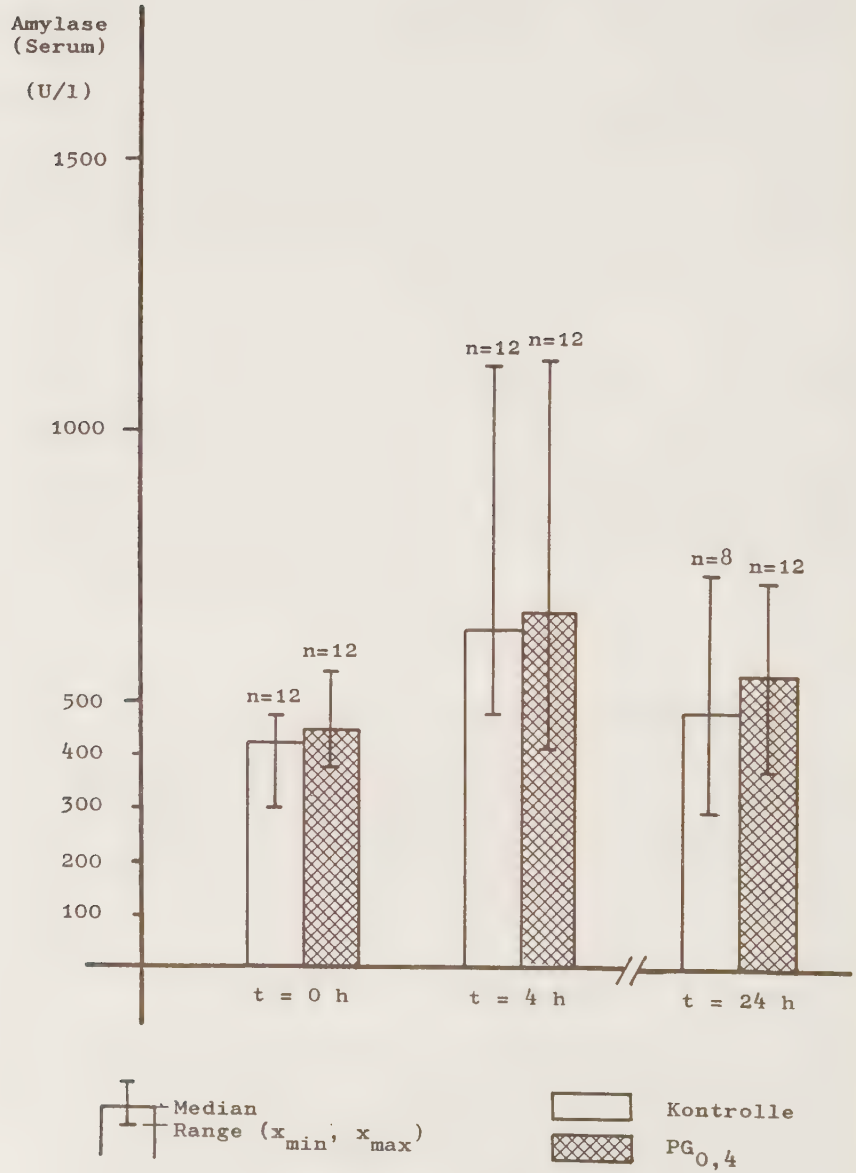


Abb. 12 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Serum nach 0, 4 und 24 Stunden.

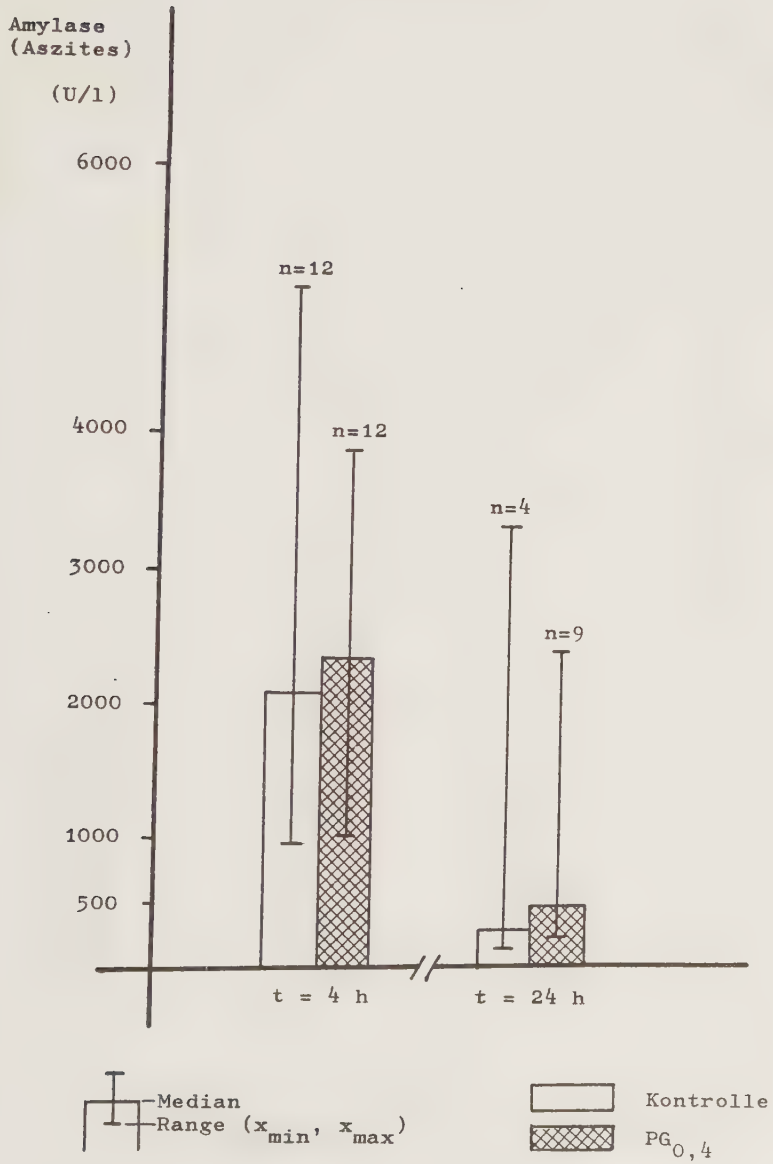


Abb. 13 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Aszites nach 4 und 24 Stunden.

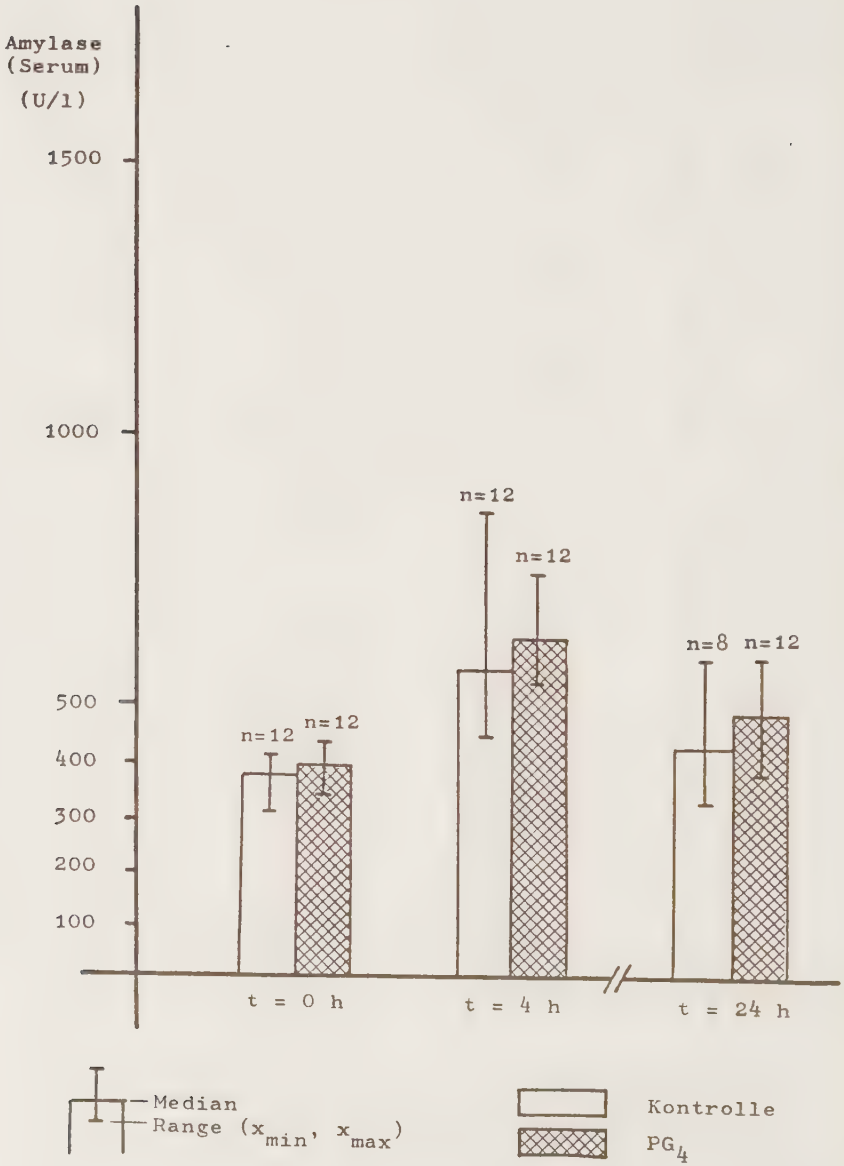


Abb. 14 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Serum nach 0, 4 und 24 Stunden.

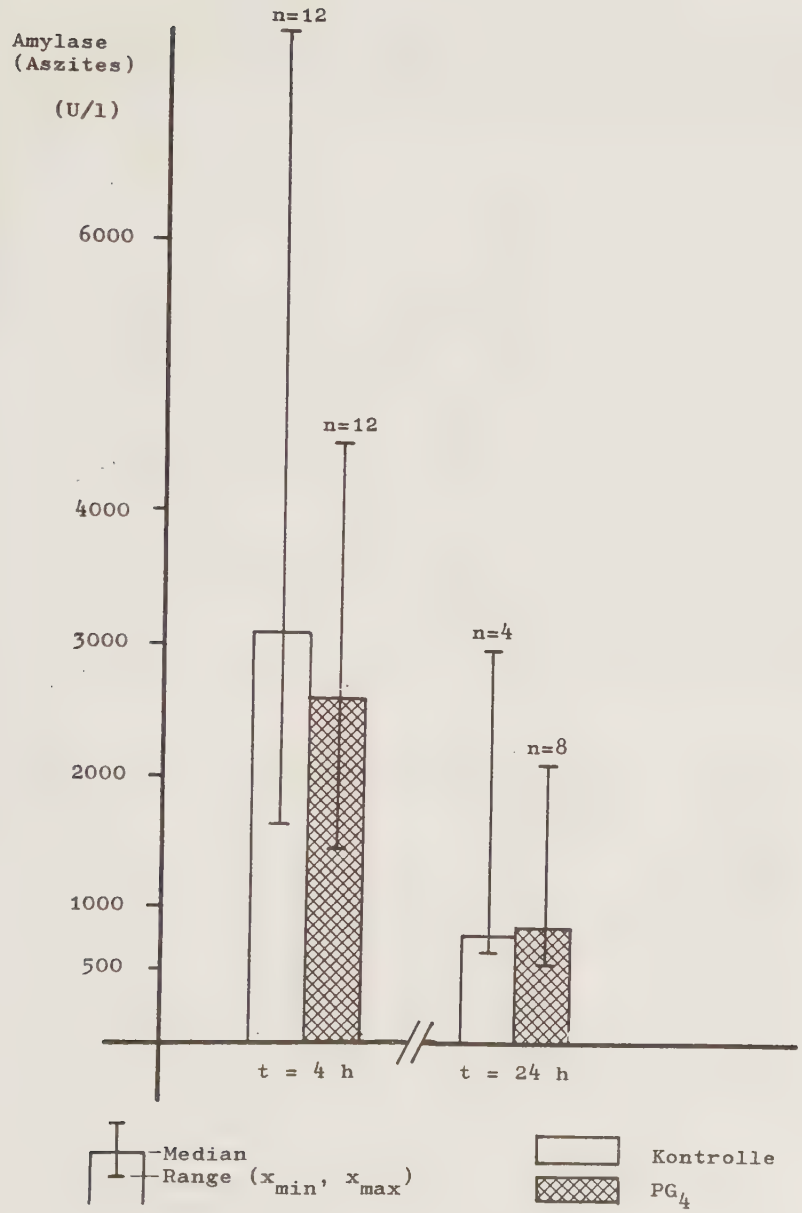


Abb. 15 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Aszites nach 4 und 24 Stunden.

Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen dar. Kontrolltiere und Ratten, die Somatostatin erhielten, zeigten einen ähnlichen Verlauf der Amylaseaktivitäten im Aszites (Abb. 16 und 17).

3.3.4. Versuchsreihe 4

Die Kombination von Somatostatin mit 16,16-dm-PGE_2 (4,0 µg/KG) führte zu einer deutlichen Verringerung der Serum-Amylaseaktivität zur Zeit t = 0 Stunden und t = 4 Stunden. Der basale Median der behandelten Tiere betrug 350 U/l und stieg nach 4 Stunden auf 520 U/l an. Der basale und der Pankreatitis-stimulierte Kontrollmedian lag dagegen bei 435 U/l bzw. 640 U/l. Die Amylasewerte der Therapiegruppe unterschieden sich weder nach 24 Stunden im Serum noch zu irgendeinem Zeitpunkt im Aszites deutlich von den Meßwerten der unbehandelten Tiere (Abb. 18 und 19). Die Kombination mit 16,16-dm-PGE_2 zeigte somit die gleiche Wirkung auf die Amylasefreisetzung wie eine alleinige Somatostatingabe.

3.4. Makroskopische und mikroskopische Befunde am Pankreas

Vier Stunden nach der Ligatur des Duodenums proximal und distal der Einmündung des Ductus pancreaticus war das Pankreas der Ratten insgesamt stark ödematös geschwollen und wies einzelne, kleine Blutungen im Caput pancreatis auf. Selten waren Fettgewebsnekrosen entlang der großen Kurvatur des atonischen Magens zu erkennen. Im Abdomen befanden sich darüberhinaus rund 3 ml eines mehr oder minder hämorrhagischen Aszites. Mit Hilfe einer geschlossenen Duodenalschlinge (closed-loop) wurde somit eine akute hämorrhagische Pankreatitis ausgelöst.

Zum Zeitpunkt t = 24 Stunden stellte sich makroskopisch ein starkes, blaß-graues, fibrinöses Ödem des Pankreas dar, das

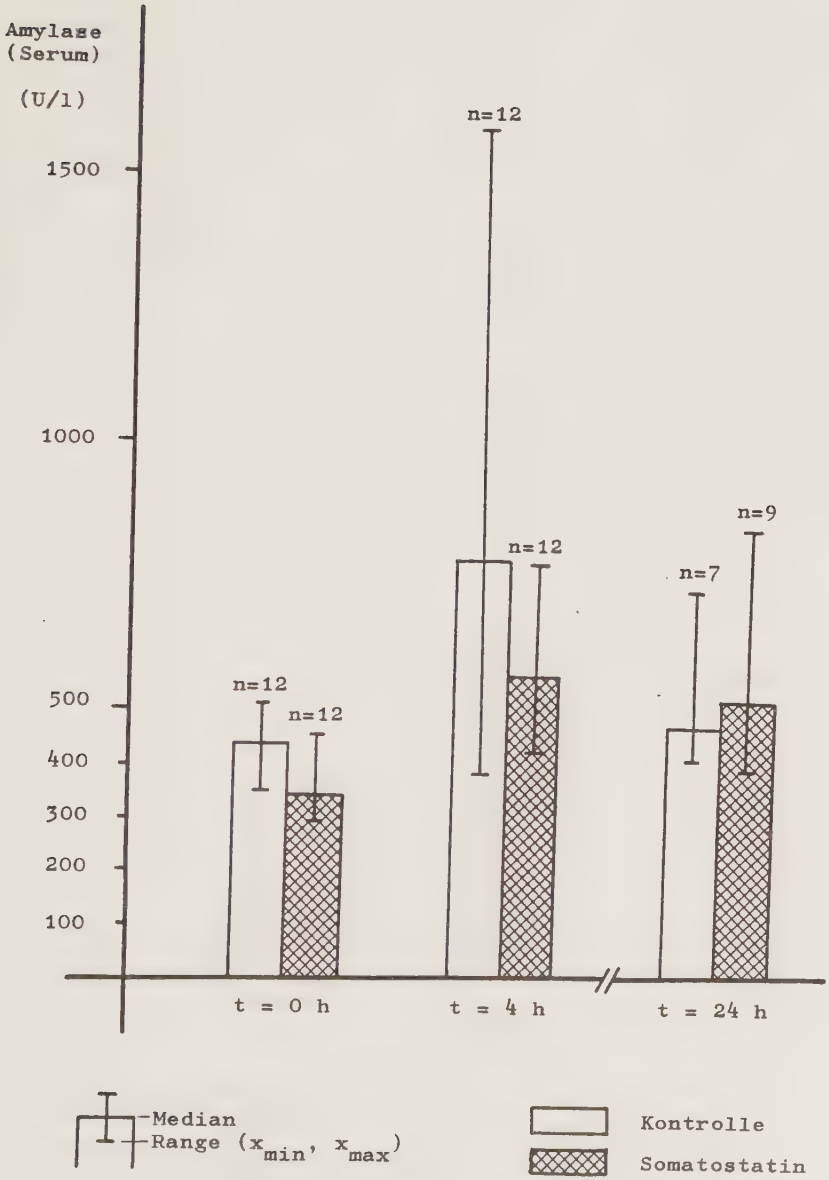


Abb. 16 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Amylaseaktivitäten im Serum nach 0, 4 und 24 Stunden.

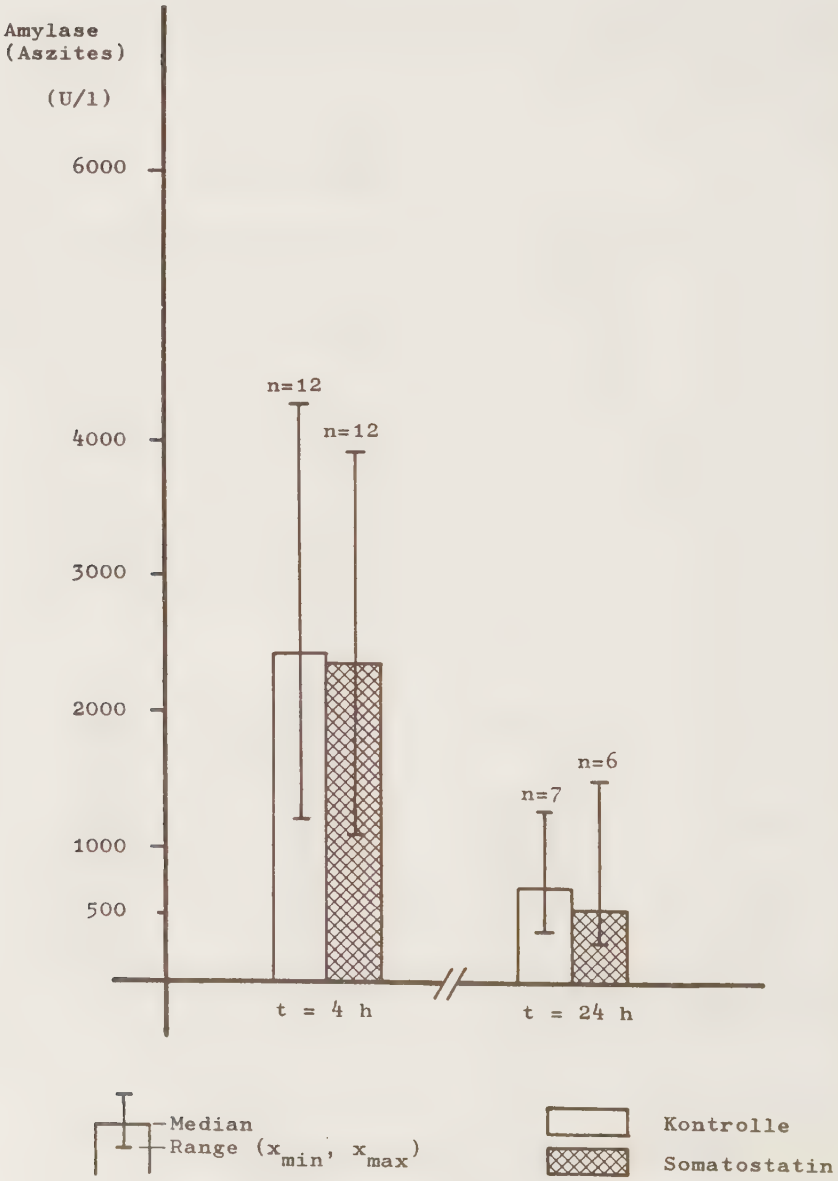


Abb. 17 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin):
Amylaseaktivitäten im Aszites nach 4 und 24 Stunden.

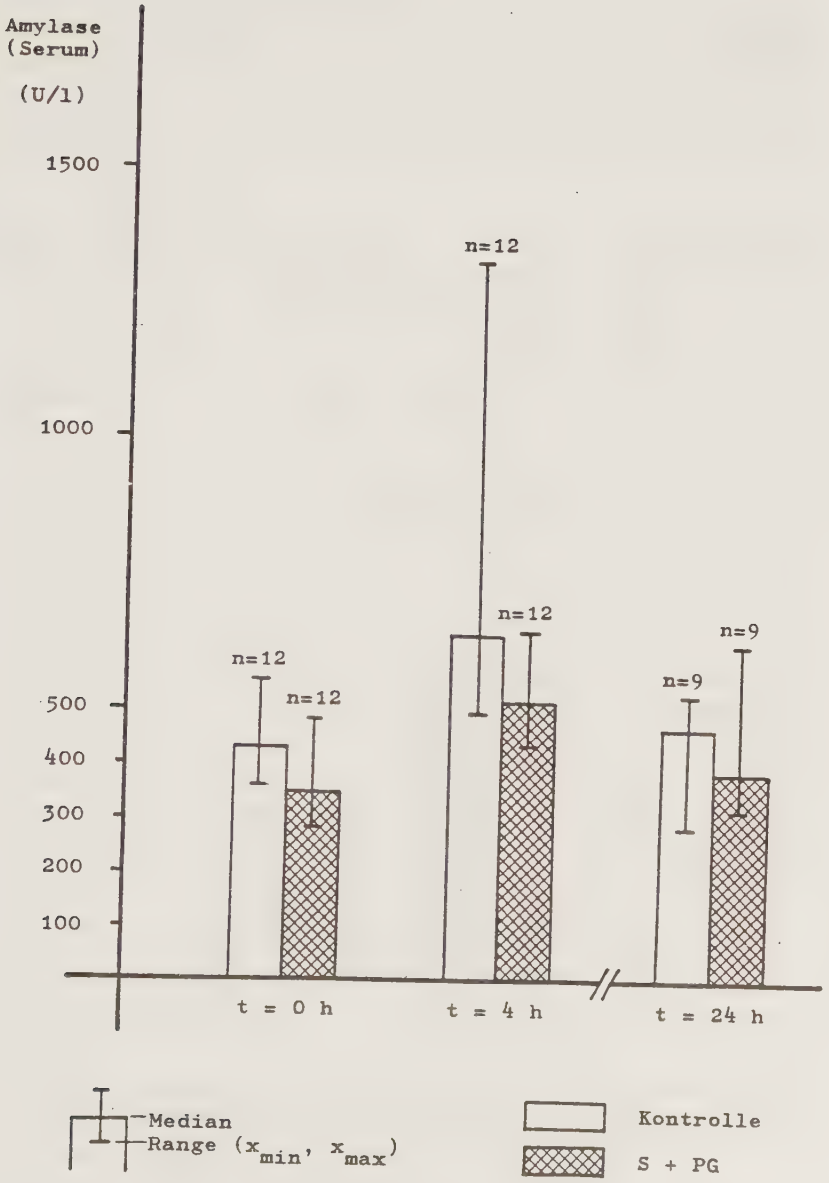


Abb. 18 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Serum nach 0, 4 und 24 Stunden.

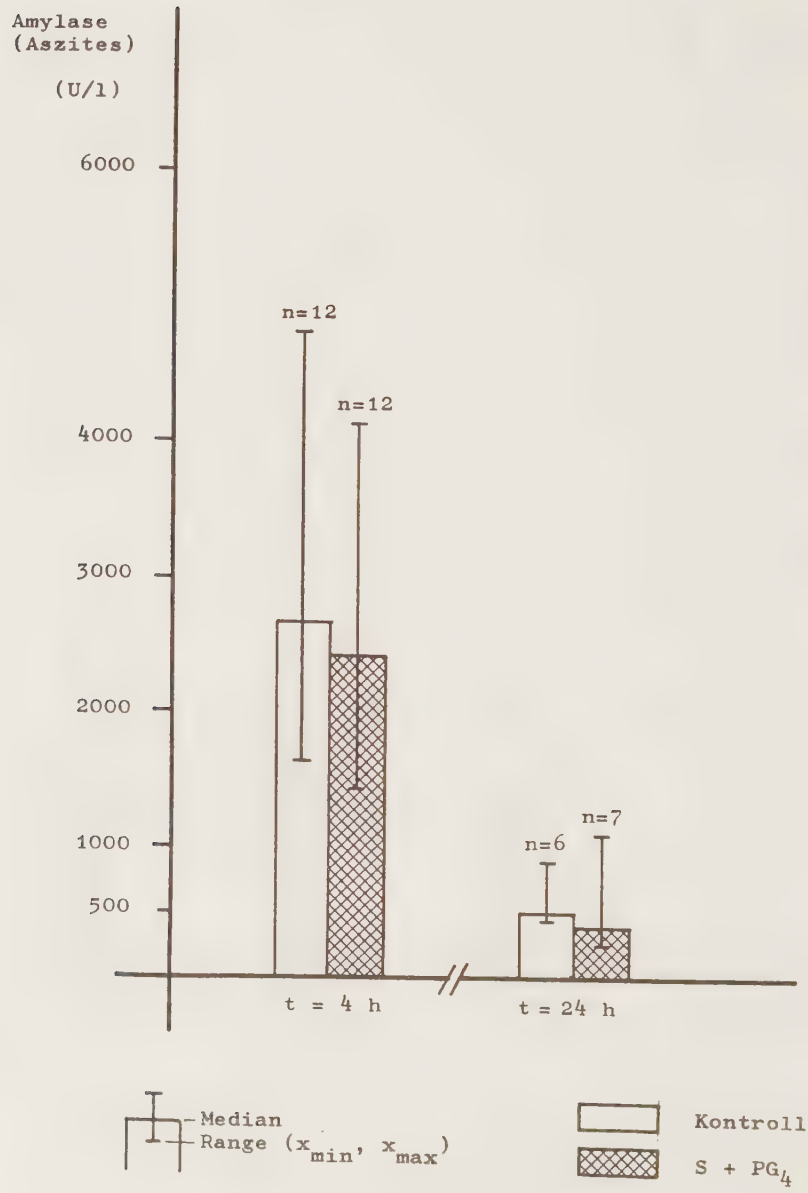


Abb. 19 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Amylaseaktivitäten im Aszites nach 4 und 24 Stunden.

von mehreren, kleinen Blutungen durchsetzt war. Fettgewebsnekrosen lagen teils auf dem Pankreas, teils am Ansatz des Omentum majus und an der Laparatomiewunde. Zumeist fand sich noch wenig, leicht hämorrhagischer Aszites, doch war die Bauchhöhle bei einzelnen Tieren auch frei von Exsudat. Nach 24 Stunden wiesen alle Ratten makroskopisch das Bild einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis auf.

Die makroskopischen Befunde der Pankreatitis glichen sich in etwa sowohl nach 4 Stunden als auch nach 24 Stunden in den verschiedenartig behandelten Tieren und ihren jeweiligen Kontrollen. Hiervon hoben sich die mikroskopischen Untersuchungsergebnisse mit mehr oder minder großen Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen ab.

Die mit Hilfe eines 4-stündigen closed-loop durch duodenalen Reflux induzierte Pankreatitis der Ratte bildete einen topographischen Gradienten der pathologischen Veränderungen aus. In allen Bereichen des Pankreas lag histologisch bei den Kontrolltieren eine akute nekrotisierende Pankreatitis vor. Das pankreatitische Geschehen hatte nach 24 Stunden in Caput, Corpus und Cauda das interlobuläre Binde- und Fettgewebe sowie das gesamte Parenchym erfaßt und zu Ödem, Azinusnekrosen und granulozytären Infiltrationen geführt. Während aber im Caput massive Blutungen entstanden (P_4), fehlten diese in der Regel im Pankreasschwanz. Auch Nekrosen und Infiltrationen zeigten in ihrem Ausmaß graduelle Unterschiede. Waren im Caput meist keine läppchenähnlichen Parenchymbezirke mehr erkennbar (P_4), so blieben sie in der Cauda stets erhalten, da sich hier nur kleinere Azinuszellnekrosen ausbildeten. Der Corpus-Bereich nahm hinsichtlich der Ausdehnung von Blutungen, Parenchymnekrosen und Infiltrationen eine Mittelstellung zwischen Caput und Cauda ein. Der Ductus pancreaticus war im Caput stark erweitert und enthielt vereinzelt zellhaltiges Material. Die Pankreasgefäße waren ebenfalls dilatiert.

Die nahezu gleichen Mediane und Letalitäten in den Kontroll-

gruppen der einzelnen Versuchsreihen verdeutlichen die gute Reproduzierbarkeit einer akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis, die bei Ratten durch einen temporären closed-loop induziert wurde (Abb. 20 - 23).

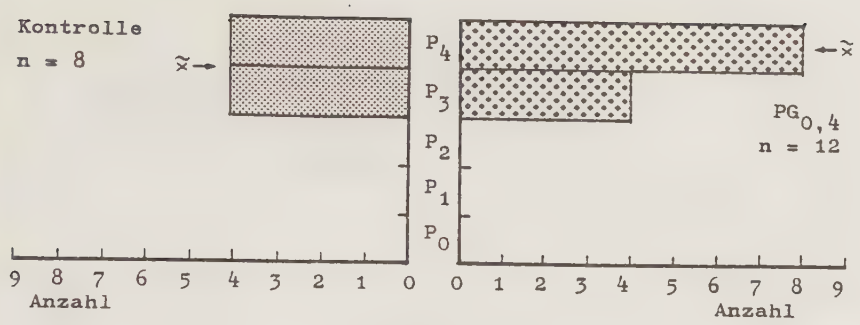
3.4.1. Versuchsreihe 1

Verglichen mit unbehandelten Kontrolltieren führte 16,16-dm-PGE_2 in einer Dosierung von 0,4 µg/KG s.c. zu keiner Verbesserung des histologischen Bildes der akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte (Abb. 20).

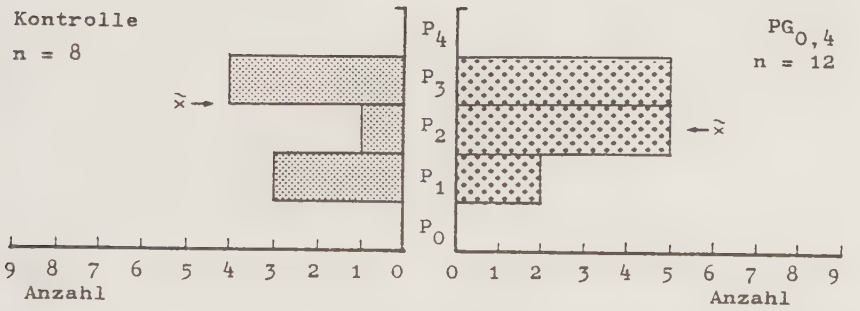
3.4.2. Versuchsreihe 2

Die Ratten, denen 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. appliziert worden war, zeigten am Caput pancreatis in 3 von 12 Fällen (25 %) eine dem Schweregrad P_4 zuzuordnende Histologie, die in 4 von 8 Kontrolltieren (50 %) auftrat. 16,16-dm-PGE_2 bewirkte damit eine deutliche Verringerung der Intensität von Blutungen und Nekrosen, so daß im Caput häufiger nicht nur einzelne inselförmige Bezirke, sondern größere, läppchenähnliche Parenchymbereiche erhalten blieben. In 2 von 12 Ratten (17 %) entstanden im Pankreaskopf keine Blutungen und autodigestiven, fokalen Nekrosen, die in den Kontrollen jedoch stets anzutreffen waren. Der Median wurde im Caput um eine halbe Stufe zugunsten der behandelten Tiere verschoben.

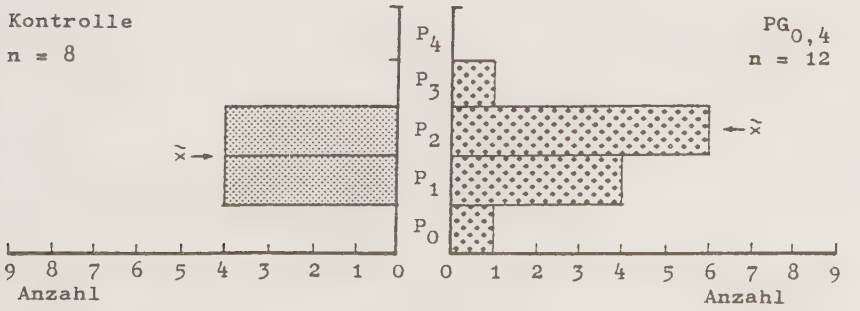
Im Corpus pancreatis stoppte 16,16-dm-PGE_2 das pathologische Geschehen in 50 % (6 von 12 Ratten) auf der Ebene der interstitiellen, ödematösen Pankreatitis (P_1), während die Kontrollen in 78 % (7 von 8 Ratten) eine auf das Parenchym übergreifende, nekrotisierende, teils auch hämorrhagische Pankreatitis ausbildeten. Blutungen und autodigestive, fokale Nekrosen (P_3) wurden in 3 von 8 Kontrolltieren festgestellt (38 %), konnten unter Prostaglandingabe



C a p u t



C o r p u s



C a u d a

Abb. 20 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Mikroskopische Befunde am Pankreas (Caput, Corpus, Cauda) nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.4)

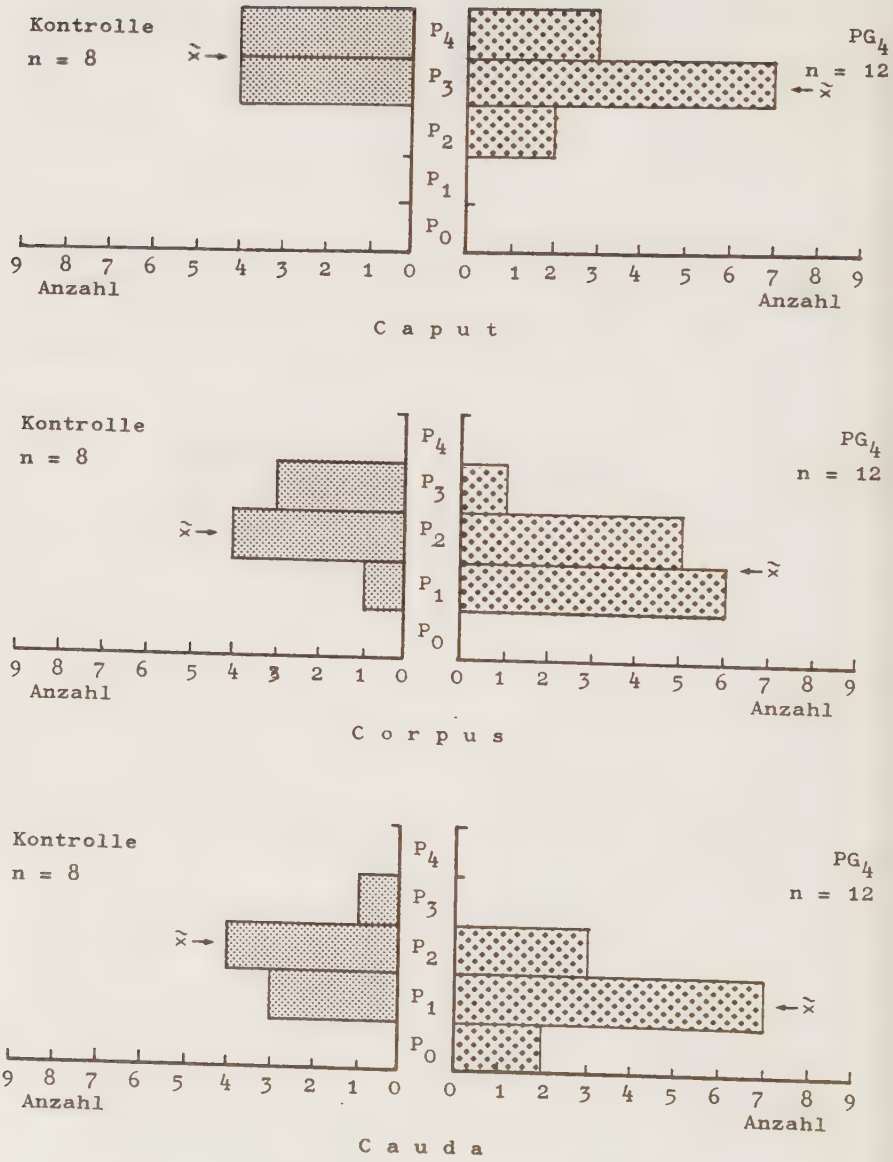


Abb. 21 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Mikroskopische Befunde am Pankreas (Caput, Corpus, Cauda) nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.4)

aber nur an 1 von 12 Ratten (8 %) nachgewiesen werden. Die Medianverlagerung um eine halbe Stufe unterstreicht den günstigen Einfluß des Prostaglandins.

Der Median der Prostaglandingruppe verbesserte sich in der Cauda pancreatis deutlich gegenüber den unbehandelten Tieren ($P_2 \rightarrow P_1$). Wurden 63 % der Kontrollen (5 von 8 Ratten) dem Schweregrad einer nekrotisierenden Pankreatitis (P_2, P_3) zugeordnet, so wiesen 58 % der 16,16-dm-PGE_2-behandelten Ratten (7 von 12 Fällen) lediglich eine auf das interlobuläre Binde- und Fettgewebe begrenzte, ödematöse Pankreatitis (P_1) auf, die nur durch interlobuläre,histiozytäre, aber keine granulozytären Infiltrate gekennzeichnet war. In 2 von 12 Fällen (17 %) lag sogar ein vollkommen ungeschädigtes Pankreasgewebe vor (P_0), ein derartiger Normalbefund konnte jedoch in den Kontrollgruppen niemals festgestellt werden (Abb. 21).

Bei der Ratte vermag 16,16-dm-PGE_2 somit in einer Dosierung von 4,0 µg/KG s.c. Blutungen, Nekrosen und Infiltrationen der akuten hämorrhagischen Pankreatitis deutlich zu vermindern. Im Bereich mittelschwerer pankreatitischer Veränderungen fördert es die Begrenzung des Ödems auf das interlobuläre Gewebe und verhindert zusätzlich die Entstehung autodigestiver Parenchymnekrosen. Insgesamt gesehen besitzt 16,16-dm-PGE_2 in dieser Dosierung eine beachtliche, aber nicht vollständige protektive Wirkung gegenüber der Entwicklung einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis.

3.4.3. Versuchsreihe 3

Somatostatin zeigte keinen Einfluß auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte. In der Cauda pancreatis wiesen zwar 3 von 9 Tieren (33 %) der Somatostatingruppe ein unverändertes Pankreasgewebe auf, doch entstanden andererseits in 22 % (2 von 9 Ratten) starke Nekrosen und Blutungen (P_3), die in der Kontrollgruppe nicht nachweisbar waren. Darüber-

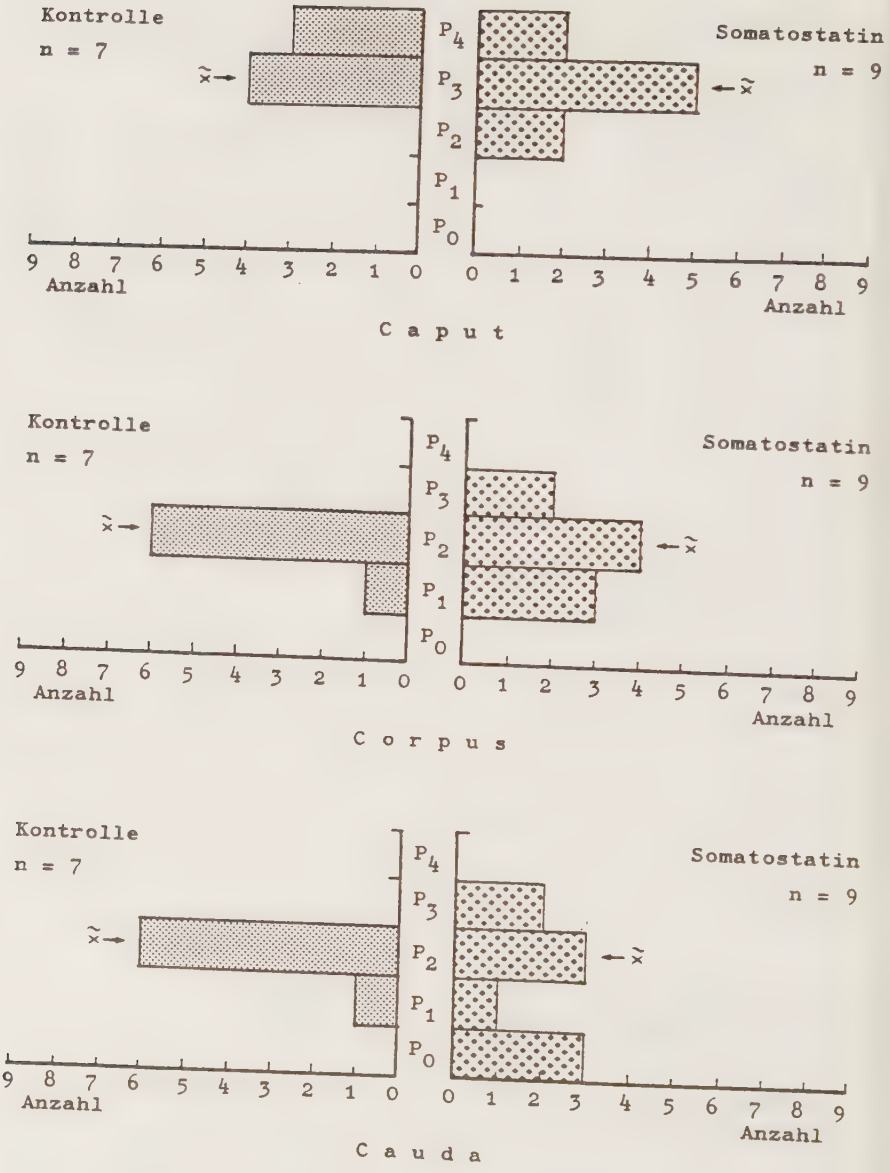


Abb. 22 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Mikroskopische Befunde am Pankreas (Caput, Corpus, Cauda) nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.4)

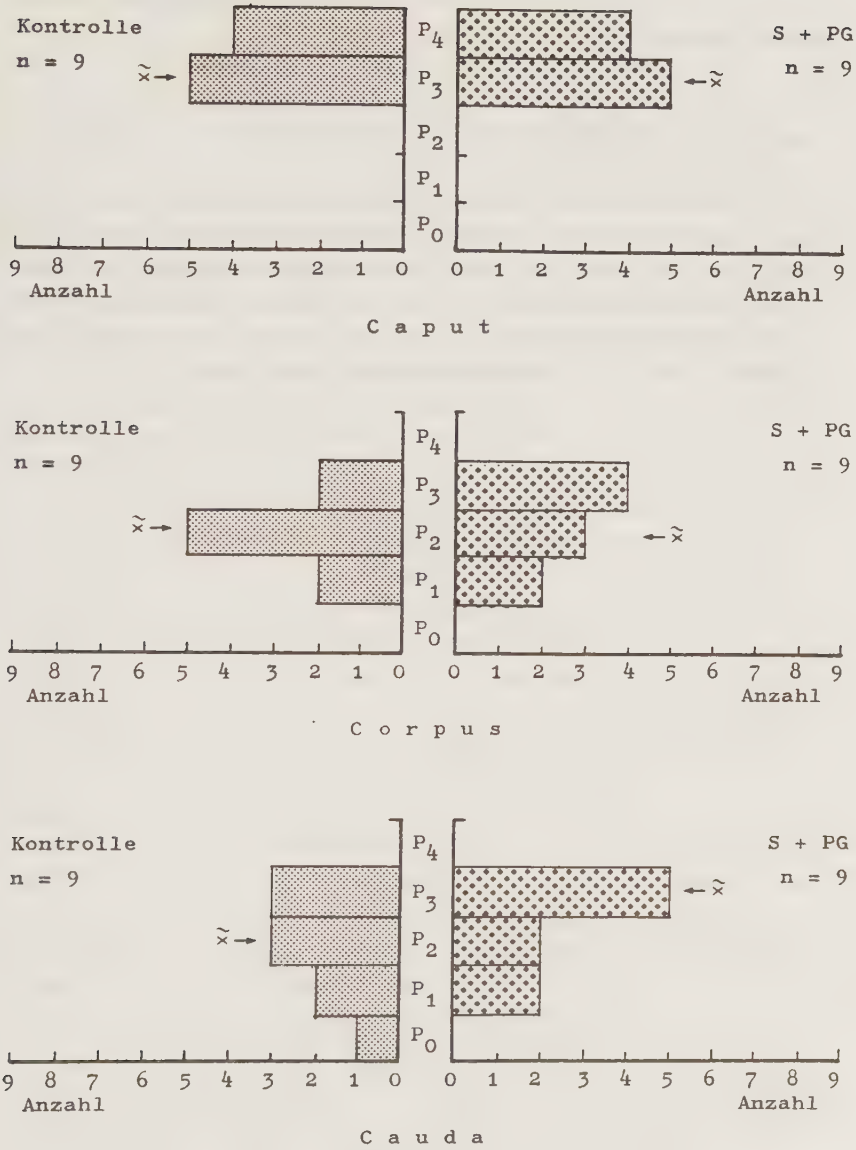


Abb. 23 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE 2): Mikroskopische Befunde am Pankreas (Caput, Corpus, Cauda) nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.4)

hinaus glichen sich die Befunde am Caput und Corpus in beiden Gruppen (Abb. 22).

3.4.4. Versuchsreihe 4

Die kombinierte Gabe von 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin führte zu keiner Verbesserung des histologischen Bildes der akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte. Das häufigere Vorkommen des Schweregrades P_3 in Corpus und Cauda pancreatis wies eher auf einen leichten Trend zu verstärkten Nekrosen und Blutungen hin (Abb. 23).

4. Diskussion

4.1. Entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen

Die Bildung einer geschlossenen Duodenalschlinge (closed-loop) bei Ratten induzierte nicht nur eine akute hämorrhagische Pankreatitis, sondern löste auch pathologische Veränderungen am Duodenum aus. Während der proximalen und distalen Ligatur des Duodenums sammelten sich Galle, Pankreas- und Duodenalsekret und führten zu einer beträchtlichen Aufdehnung des closed-loop. Dieser war nach 4 Stunden stets mehr oder minder hyperämisch und in rund 55 % der Kontrollen blutig tingiert. Der Grad der vaskulären Injektion stellt eine Mischung aus druckbedingter, venöser Kongestion und entzündlicher Hyperämie dar. Aufgrund der annähernd gleich starken Aufdehnung des closed-loop in allen Kontroll- und Therapiegruppen kann von einer weitgehend konstanten Gefäßstauung zur Zeit t = 4 Stunden ausgegangen werden, so daß Differenzen im äußeren Erscheinungsbild des Duodenums in erster Linie durch reaktive Durchblutungsänderungen in Abhängigkeit von den entstandenen Läsionen oder direkten hämodynamischen Wirkungen der Pharmaka bestimmt wurden. Da nach 24 Stunden praktisch keine makroskopischen Blutungen am Duodenum erkennbar waren und sich histologisch lediglich kleine, kapilläre Mikroblutungen in einzelnen Zotten darstellten, handelte es sich bei der am intakten closed-loop nach 4 Stunden häufig beobachteten, blutigen Tingierung um kleine Koagel in der Duodenalflüssigkeit, die wahrscheinlich während der Entstehung von Schleimhautdefekten (Erosionen, Ulcera) aus Mikroblutungen hervorgegangen waren. Mit der Lösung der Ligaturen nach 4 Stunden bildeten sich keine neuen Läsionen mehr aus. Gleichzeitig wurde das im closed-loop enthaltene Sekret- und Exsudatgemisch durch die wiederhergestellte Darmpassage abtransportiert, so daß 18 Stunden später nur noch eine entzündliche Hyperämie bestehen blieb.

Diese eigenen Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden anderer Autoren, die 18 - 24 Stunden lang

bestehende closed-loops als purpurschwarze, hämorrhagisch-gangränöse Duodena mit tiefen, teilweise perforierenden Ulcera beschrieben (Paulino-Netto und Dreiling, 1960; McCutcheon und Race, 1962; Nance und Cain, 1967; Nevalainen und Seppä, 1975).

Rosato et al. (1970, 1971) füllten einen closed-loop mit Kochsalzlösung und legten in vivo bis zu 5,5 Stunden einen intraluminalen Druck um 125 cm H_2O an. In dieser Versuchsanordnung entwickelte sich ein deutliches Ödem der gesamten Duodenalwand und eine venöse Stauung. Nichtsdestoweniger traten keine Schleimhautulcerationen oder Blutungen auf. Hieraus kann gefolgert werden, daß der gesteigerte intraluminale Druck zwar die Entstehung einer Duodenitis fördert, aber trotzdem nicht allein für das Auftreten von Schleimhautdefekten verantwortlich ist. Erst die zusätzliche Einwirkung eines aus aktivierten Pankreasenzymen und Duodenalsekret bestehenden Gemisches, dessen Zytotoxizität möglicherweise durch Galle und Darmbakterien wesentlich erhöht wird, führt zu Epithelnekrosen und Ulcera. Dagegen spielt die Magensäure in der Pathogenese der duodenalen Läsionen des closed-loop offensichtlich keine entscheidende Rolle. Im closed-loop Modell lassen sich daher zytoprotektive Wirkungen auf Duodenalläsionen von jenen antiulcerogenen Effekten abgrenzen, die vorwiegend über eine Hemmung der Säuresekretion des Magens vermittelt werden.

Die eigenen Befunde veranschaulichen die gute Reproduzierbarkeit entzündlich-ulceröser Duodenalläsionen im closed-loop-Modell der Ratte. Longitudinalschnitte in 3 Ebenen, die jeweils das gesamte Duodenum einschließlich angrenzender Teile des Magens und Jejunums erfaßten, erlaubten eine repräsentative Beurteilung der pathologischen Veränderungen. Die Akuität sowie die verschiedene Pathogenese unterscheiden die duodenalen Läsionen des closed-loop der Ratte von chronisch-rezidivierenden Ulcera duodeni des Menschen. Dieses Modell stellt daher - wie alle bisher bekannten Tiermodelle - kein unmittelbar übertragbares Analogon der menschlichen

Ulcuskrankheit dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, primär einen Beitrag zur prinzipiellen Charakterisierung und Untersuchung von Wechselwirkungen zytoprotektiver in-vivo-Systeme zu leisten. Mit PGE_2 durchgeführte Studien an Probanden und Ulcuspatienten (s. Kap. 1.3.5) zeigten jedoch, daß die im Tierversuch entdeckte Zytoprotektion auch eine therapeutische Relevanz beim Menschen besitzt.

4.1.1. Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)

16,16-dm-PGE_2 wurde Ratten in einer Dosierung von 0,4 oder 4,0 µg/KG s.c. injiziert. Dies entspricht am Magen der Ratte einer zytoprotektiven ED_{90} bzw. ED_{100} gegenüber der Entwicklung einer hämorrhagischen Gastritis nach intragastraler Applikation von absolutem Äthanol. Beide Dosierungen beeinflussen die Säuresekretion des Magens nicht (Robert et al., 1979b).

In einer Dosierung von 0,4 µg/KG s.c. besaß 16,16-dm-PGE_2 keinerlei Wirkung auf das pathologische Geschehen am Duodenum. Die 10-fach höhere Dosis (4,0 µg/KG s.c.) verminderte dagegen die Inzidenz von Ulcera duodeni im closed-loop-Modell der Ratte ohne diese ganz verhindern zu können. Die Häufigkeit von Erosionen und duodenitischen Veränderungen war aber in der Kontroll- und Prostaglandingruppe identisch. Diese Befunde spiegelten sich auch im Grad der vaskulären Injektion nach 24 Stunden wieder. Im Unterschied hierzu fand sich jedoch 4 Stunden nach Schaffung des closed-loop eine deutliche Reduktion der duodenalen Hyperämie und insbesondere der Inzidenz kleinerer, intraluminaler Blutungen. Dies könnte einerseits durch die in der gegebenen Dosierung aber doch nur leichten zytoprotektiven Effekte bedingt sein. Eine veränderte Blutstillung kann andererseits weitgehend ausgeschlossen werden. Insgesamt gesehen ist der Einfluß des PGE_2 auf die Thrombozytenaggregation nur sehr gering. Während niedrige Dosierungen unwirksam sind, kann PGE_2 in einem mittleren Dosisbereich unter bestimmten Bedingungen

in vitro bei Mensch und Ratte die sekundäre, durch andere Stimuli induzierte Plättchenaggregation geringfügig fördern ohne je selbst eine Aggregation auszulösen. Größere Mengen von PGE_2 hemmen dagegen die Thrombozytenaggregation (Shio und Ramwell, 1972; Mac Intyre und Gordon, 1975). Gordon und Mac Intyre (1976) beschrieben in vitro eine erkennbare Aggregation menschlichen Plättchen-angereicherten Zitrat-Plasmas bei 3,0 µg/ml 16,16-dm-PGE_2. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß in einer Dosierung von 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. bei der Ratte keine Veränderungen der Blutstillung auftreten. Wahrscheinlicher erscheint daher eine - analog zu den Verhältnissen an der Magenmucosa - herabgesetzte Schleimhautdurchblutung des Duodenums durch 16,16-dm-PGE_2. Da bei der Ratte die Durchblutung des Pankreas nach PGE_2-Gabe abnimmt, ist zudem angesichts der teilweisen gemeinsamen vaskulären Versorgung (Aa. pancreaticoduodenalis inferior et superior) eine PGE_2-induzierte Einschränkung des gesamten Blutflusses durch das Duodenum der Ratte denkbar (s. auch Kap. 1.3.4). Die Annahme eines derartigen hämodynamischen Einflusses steht in Übereinstimmung mit der Beurteilung der duodenalen Hyperämie 24 Stunden nach Bildung des closed-loop. Zu jenem Zeitpunkt, an dem 20 Stunden nach der letzten Prostaglandininjektion gewiß keine wirksamen 16,16-dm-PGE_2-Spiegel mehr im Rattenorganismus vorhanden waren, ließ sich bezogen auf die peritoneale Klassifikation des Duodenums keine Differenz zwischen den Prostaglandin-behandelten Tieren und der Kontrollgruppe feststellen. Darüberhinaus wird die skizzierte Hypothese durch die Ergebnisse der Versuchsreihen 3 und 4 gestützt. Während Somatostatin trotz einer beträchtlichen zytoprotektiven Wirkung das Auftreten von kleinen, intraluminalen Hämorrhagien im closed-loop (t = 4 h) nicht zu reduzieren vermochte, verringerte die Kombination von Somatostatin mit 16,16-dm-PGE_2 die Entstehung solcher Mikrohämorrhagien, obwohl Ulcera und Erosionen nicht beeinflußt werden konnten. Duodenale Durchblutungsmessungen, die bisher nach PGE_2-Gabe noch nicht durchgeführt wurden, würden in diesem Zusammenhang zur weiteren Klärung der hämodynamischen Wirkungen des PGE_2

beitragen.

Die vorliegenden Untersuchungen deuten auf eine dosisabhängige, zytoprotektive Wirkung des 16,16-dm-PGE_2 am Duodenum der Ratte hin. Dieser Effekt ist in einem Dosisbereich, in dem die Säuresekretion des Magens noch nicht gehemmt wird, allerdings nur leicht ausgeprägt. Vergleicht man die eigenen Befunde sowie Arbeiten anderer Autoren am Duodenum (Robert et al., 1976b;Tarnawski et al., 1981) und Ileum (Lancaster et al., 1978) mit den Ergebnissen aus Versuchen an Magenmucosa (Robert et al., 1979b)und Leberparenchym (Stachura et al., 1980, 1981), so fällt bei der Ratte eine gegenüber der Zytoprotektion durch Prostaglandine vielfach geringere Empfindlichkeit der Dünndarmmucosa im Vergleich zu anderen Geweben auf. Die Annahme einer verschiedenen Abbaurate der Prostaglandine und ihrer methylierten Derivate in den einzelnen Organen bietet eine hinreichende Erklärung für dieses Phänomen. Quantitative Untersuchungen zum Metabolismus der Prostaglandine im Gastrointestinum liegen aber noch nicht vor.

Frühere Arbeiten anderer Autoren, die einen günstigen Einfluß des PGE_2 auf das Ulcus duodeni der Ratte beschrieben, stammen aus einer Zeit, als die Zytoprotektion der Prostaglandine noch nicht bekannt war. So applizierten diese Autoren stets sicher antacide Prostaglandindosen und ermittelten dabei eine antiulceröse ED_{50} von 150 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. (Robert et al., 1976b). Da der stimulierten HCl-Sekretion in den angewandten Ulcusmodellen (Induktion durch Histamin, Carbachol und Cysteamin) eine pathogenetische Funktion zukommt, konnten diese Studien keine rein zytoprotektiven, säureunabhängigen Effekte darstellen (Robert et al., 1974, 1976b). Eine derartige Abgrenzung beider Wirkqualitäten wird am Duodenum durch den closed-loop ermöglicht, dessen Schleimhautläsionen nicht durch eine gesteigerte Säuresekretion des Magens ausgelöst werden. In dieser Versuchsanordnung könnte somit, über die bisher aufgezeigten milden zytoprotektiven Effekte niedriger

16,16-dm-PGE_2-Dosen hinaus, auch die zytoprotektive Potenz höherer, antacider Dosierungen untersucht werden.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zur Prostaglandin-induzierten Zytoprotektion am Duodenum der Ratte unterstützen erste direkte Befunde am Menschen. Tarnawski et al. (1981) gelang es mit Hilfe von 16,16-dm-PGE_2 (1 µg/KG intraduodenal), bei Probanden das Ausmaß akuter Äthanol-bedingter, hämorrhagischer Erosionen am Duodenum herabzusetzen. Kollberg und Slezak (1982) wiesen schließlich in einer kleinen Doppelblindstudie mit 28 Patienten eine signifikante Beschleunigung der endoskopisch überprüften Heilungsrate von Ulcera duodeni durch die orale Applikation von 2,5 mg PGE_2/die nach. Diese Dosis wurde stets ohne Nebenwirkungen toleriert und führte nach 4-wöchiger Therapie zu einer Heilungsrate von 83 % verglichen mit 43 % in der Kontrollgruppe. Da natives PGE_2 bei oraler Gabe die Magensäuresekretion des Menschen im Gegensatz zur Ratte nicht verändert (s. Kap. 1.3.3), ist allein ein zytoprotektiver Effekt der Prostaglandine für diesen günstigen Einfluß auf das menschliche Ulcus duodeni verantwortlich. Es kann daher angenommen werden, daß die starke antiulceröse Wirkung methylierter PGE_2-Derivate, wie sie vor kurzem in einer multizentrischen Doppelblindstudie bestätigt wurde (Vantrappen et al., 1982) auf einer Kombination von Säurehemmung und Zytoprotektion beruht.

Die Frage, ob ein Mangel der durch endogene Prostaglandine vermittelten Zytoprotektion eine ursächliche Rolle in der Pathogenese des menschlichen Ulcus duodeni spielt, kann heute noch nicht sicher beurteilt werden. Zwar haben Konturek et al. (1981) vergleichbare Prostaglandinkonzentrationen in der Duodenalschleimhaut von gesunden Probanden und Ulcuskranken gemessen, doch legt dennoch die günstige Wirkung exogen zugeführter Prostaglandine ein zumindest relatives Defizit endogener Zytoprotektiva nahe.

Der exakte Mechanismus der Zytoprotektion durch Prostaglandine ist unbekannt. Es gibt jedoch einige Anahltspunkte für

ihre Wirkungsweise an Magen und Duodenum. Prostaglandine stimulieren hier sowohl die Sekretion von HCO_3^- (Flemström und Garner, 1982) als auch von Schleim (Bolton et al., 1976; Johansson und Kollberg, 1979; Bickel und Kauffman, 1981; Ruppin et al., 1981). Beide Komponenten tragen entscheidend zur Aufrechterhaltung der Schleimhautbarriere und ihres pH-Gradienten bei. Bricht dieser Schutzwall zusammen, so können unter der Einwirkung endogener Säure, Pepsin und exogener Noxen Nekrosen und Hämorrhagien entstehen. Prostaglandine aber erhalten die Funktionsfähigkeit der Mucosabarriere und verhindern so die Schädigung der Epithelzellen (Cohen, 1975; Teppermann et al., 1978). Die Stimulation der HCO_3^-- und Schleimsekretion scheint jedoch angesichts der parenchymatösen Zytoprotektion in der Leber kein primäres Glied im Mechanismus der allgemeinen Zytoprotektion zu sein.

Da PGE_2 die intrazelluläre cAMP-Konzentration in den nichtparietalen, Schleim und HCO_3^- sezernierenden Zellen der Magenmucosa erhöht (Dozois et al., 1978), könnte cAMP einen Mediator der Zytoprotektion darstellen, zumal an diesen Zellen dibutyryl-cAMP ebenfalls zu einer Stimulation der HCO_3^--Ausschüttung (Flemström und Garner, 1982) sowie zu ähnlichen elektrophysiologischen Vorgängen führt, wie sie durch Prostaglandine ausgelöst werden (Chaudhury und Jacobson, 1978).

Darüberhinaus mag die Stabilisierung wichtiger elektrophysiologischer Parameter der Zellmembran wesentlich zur Zytoprotektion beitragen. Cyclooxygenasehemmer verändern die elektrische Leitfähigkeit und blockieren die Na/K-Pumpe an der mesenterialen Seite des Magenepithels. Daraus resultiert eine Verringerung der Potentialdifferenz über der Schleimhaut, die durch Prostaglandine wieder auf das Ausgangsniveau angehoben werden kann (Chaudhury und Jacobson, 1978; Müller et al., 1981). In gleicher Weise kann der durch Na-Taurocholat induzierte Potentialabfall an der Magenmucosa des Menschen durch die orale Gabe von 0,01 μ g/KG 16,16-dm-PGE_2 verhindert werden (Dammann et al., 1982).

Modifikationen in der Durchblutung der Schleimhaut sind für die Zytoprotektion der Prostaglandine unbedeutend, da sowohl PGI_2 als auch $PGF_{2\alpha}$ zytoprotektiv wirken, obwohl sie den Blutfluß gegensätzlich verändern. In-vitro-Versuche bestätigen ebenfalls die Unabhängigkeit der Zytoprotektion von hämodynamischen Parametern (s. Kap. 1.3.2 und 1.3.5). Auch die eigenen Befunde deuten auf eine Dissoziation beider Wirkqualitäten der Prostaglandine hin.

Szabo et al. (1980, 1981) berichteten ferner, daß Sulfhydrylgruppen(SH)-haltige Substanzen die Zytoprotektion der Prostaglandine modulierten. So verhinderte der SH-Blocker Iodoacetamid (100 mg/KG s.c.) den zytoprotektiven Einfluß von $PGF_{2\beta}$ auf die Entwicklung der akuten, Äthanol-induzierten, hämorrhagischen Gastritis der Ratte. Auf der anderen Seite entfalteten SH-haltige Stoffe wie Cysteamin, Dimercaprol und D-Penicillamin im gleichen Versuchsmodell protektive Wirkungen. Da zudem Äthanol einen Mangel an reduziertem Glutathion herbeiführte, postulierten Szabo et al. die Beteiligung endogener Sulfhydrylstoffe an der Zytoprotektion. SH-haltige Substanzen können toxische freie Radikale abfangen und spielen eine Rolle bei der Vernetzung von Glykoproteinen wie sie auch im Schleim vorkommen sowie bei der Prostaglandinbiosynthese (Rouzer et al., 1982; s. auch Kap. 1.3.1). Überraschenderweise aber schützten in niedriger Dosierung sowohl Cysteamin (30 µg/KG oral) als auch der SH-Blocker Diäthylmaleat (0,25 ml/KG) Ratten vor Äthanol-bedingten Schleimhautschäden des Magens. Die teilweise Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch Indomethacin verminderte diesen Effekt, der bei einer völligen Supprimierung der endogenen Prostaglandinausschüttung durch Aspirin schließlich nicht mehr erkennbar war (Konturek et al., 1982a). Da Cysteamin und Diäthylmaleat den PGI_2-Anstieg in der Magenmucosa nach Äthanolgabe nicht beeinflußten, ist keine entscheidende Wechselwirkung mit der endogenen Prostaglandinsynthese anzunehmen. Wahrscheinlicher erscheint vielmehr eine membranöse Interaktion an der Targetzelle der Prostaglandinwirkung. Hier konnten SH-Blocker die Zytoprotektion

der Prostaglandine offenbar in niedriger Dosierung verstärken, in höherer Konzentration aber vollständig hemmen. Diäthylmaleat besitzt damit ebenso wie Cysteamin eine der adaptiven Zytoprotektion vergleichbare Charakteristik. In geringen Mengen als möglicherweise mildes Irritans verabreicht, verhalten sie sich über einen Prostaglandin-abhängigen Mechanismus zytoprotektiv, während höhere Dosierungen Schleimhautulcera hervorrufen (Groves et al., 1974; Boyd et al., 1981). Im Grunde jedoch ist die Funktion der Sulfhydrylgruppen in der Zytoprotektion ungeklärt und es bedarf gewiß noch vieler weiterer Untersuchungen, um mehr Licht in diese komplexe Problematik zu werfen.

Ähnliches gilt auch für den Einfluß der Glucocorticoide. Eine Adrenalektomie blockiert den zytoprotektiven Effekt des $PGF_{2\beta}$ auf die akute, Äthanol-induzierte, hämorrhagische Gastritis der Ratte, der durch die Gabe von Glucocorticoiden wiederhergestellt werden kann (Szabo et al., 1980). Vor dem Hintergrund der Corticoid-bedingten Reduktion der Arachidonsäurefreisetzung und des dadurch herabgesetzten Substratangebots für die endogene Prostaglandinsynthese (s. auch Kap. 1.3.1) sowie der allgemeinen ulcerogenen Potenz der Glucocorticoide bleibt dieser Befund unerklärt.

Die chronische Applikation von PGE_2 löst eine deutliche Hyperplasie der gastrointestinalen Schleimhaut der Ratte aus (Johansson et al., 1982). Dieser proliferative Effekt der Prostaglandine könnte ihre zytoprotektive Wirkung unterstützen.

4.1.2. Somatostatin

Lineares Somatostatin wurde den Ratten in einer Dosis von 1 mg/KG s.c. injiziert, die die Magensäuresekretion nicht beeinflußt (Schwedes, 1981). Schon in dieser geringen Dosierung entwickelte Somatostatin starke protektive Wirkungen am Duodenum der Ratte.

Solange die Einwirkung der Schleimhautnoxen im closed-loop anhielt, zeigte sich erst eine leichte Besserung der Duodenalbefunde durch Somatostatin. Es traten nach wie vor einzelne Mikrohämorrhagien aus Schleimhautdefekten auf, doch war die vaskuläre Injektion des Duodenums nach 4 Stunden im Mittel geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß sich eine Reduktion der entzündlichen Hyperämie an der geschlossenen Duodenalschlinge nur bis zum Grad der geringen bis mittelgradigen vaskulären Injektion darzustellen vermag. Eine darüberhinausgehende Verminderung auf Normalbefunde kann zur Zeit t = 4 Stunden aufgrund der stets vorhandenen druckbedingten, venösen Kongestion nicht erkannt werden. Der Druckanstieg im closed-loop bildet jedoch eine conditio sine qua non des Versuchsmodells. Zudem veranschaulicht die qualitative Kategorie D_f anhand der hämorrhagischen Tingierung lediglich das Vorkommen einzelner, unter Umständen sehr kleiner Epitheldefekte, läßt aber keine Aussage darüber zu, ob sich Ulcera oder Erosionen entwickelten und in welcher Anzahl sie im Duodenum auftraten. Damit stehen die 4-Stunden-Befunde insgesamt im Einklang mit der protektiven Wirkung des Somatostatins, dessen Intensität aus methodischen Gründen erst nach Lösung des closed-loop, d.h. zur Zeit t = 24 Stunden beurteilt werden konnte.

Die beobachtete Häufigkeit von Mikroblutungen im Duodenum der Ratte steht in einer gewissen Diskrepanz zur Fähigkeit des Somatostatins, Hämorrhagien aus Ulcera duodeni des Menschen schnell zu stillen (s. Kap. 1.4.3). Vermutlich ist hierfür neben der antaciden Wirkung des Somatostatins die teilweise gemeinsame Blutversorgung (A. gastroduodenalis) des Magens mit dem Bulbus duodeni bedeutsam, in dem die Ulcera duodeni des Menschen vorwiegend anzutreffen sind. Die Magendurchblutung wurde in mehreren Studien durch Somatostatin signifikant gesenkt, während die Perfusion des Duodenums insgesamt nicht verändert wurde (Doertenbach et al., 1981; Becker et al., 1982). Gleichzeitig vermindert Somatostatin jedoch den Blutfluß durch die A. pancreaticoduodenalis superior, eines Astes der A. gastroduodenalis (Samnegard et

al., 1979). Da im closed-loop aber säureunabhängige Schleimhautschäden gleichmäßig über das gesamte Duodenum verteilt auftraten, blieben die hämodynamischen Eigenschaften des Somatostatins ohne Einfluß auf dieses Geschehen.

Die 24-Stunden-Befunde weisen eine starke zytoprotektive Wirkung des Somatostatins auf entzündlich-ulzeröse Duodenalläsionen der Ratte nach. Die Hyperämie des Duodenums nahm unter der Somatostatingabe im Vergleich zu den Kontrollen beträchtlich ab. Die duodenale Schleimhaut wurde durch Somatostatin vollständig vor der Entwicklung von Ulcerationen geschützt. Fast die Hälfte aller Fälle besaß auch histologisch eine intakte, ungeschädigte Mucosa, während sonst nur leichtere duodenitische Veränderungen im Sinne eines Zottenödems ohne Atrophie auftraten. Sehr selten entstanden noch vereinzelte, lediglich histologisch erkennbare Erosionen, doch bildeten sich nie größere Erosionen oder Ulcera duodeni aus. Die Kontrollen zeigten dagegen immer eine schwere Duodenitis und entwickelten in rund 45 % Ulcera duodeni. Mit großer Wahrschienlichkeit könnten alle Schleimhautveränderungen durch eine höhere Somatostatindosis verhindert werden, doch wurde dies in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Ergebnisse anderer Autoren liegen am gleichen Versuchsmodell nicht vor.

Im closed-loop-Modell bewahrte die Gabe einer nicht-säurehemmenden Dosis von 1 mg/KG lineares Somatostatin s.c. während sowie 3 Stunden nach der proximalen und distalen Ligatur des Duodenums Ratten vollständig vor der Ausbildung akuter ulzerierender Schleimhautnekrosen und verminderte deutlich alle anderen entzündlichen Schädigungen der Mucosa. Gegenüber der säureunabhängigen Entstehung akuter duodenaler Läsionen der Ratte entfaltet Somatostatin somit rein zytoprotektive Wirkungen. Die eigenen Untersuchungen bestätigen damit anhand eines weiteren, pathogenetisch verschiedenen Modells duodenaler Schleimhautläsionen Ergebnisse von Konturek et al. (1977b) und Schwedes et al. (1977, Schwedes, 1981), die antiulceröse Effekte sowie erste Anhaltspunkte

für eine zytoprotektive Partialwirkung des Somatostatins aufzeigen konnten.

Konturek et al. (1977b) induzierten mit Hilfe einer 36-stündigen Pentagastrin- und Histamininfusion Ulcera duodeni bei Katzen. Die parallele Infusion von 2 µg/KG/h zyklisches Somatostatin reduzierte signifikant die Inzidenz und Größe der Ulcera duodeni, ohne die stimulierte Säuresekretion zu hemmen.

Cysteamin ruft dosisabhängig Ulcera duodeni hervor, die mit einer Hyperazidität und Hypergastrinämie einhergehen. Schwedes et al. (1977; Schwedes, 1981) verabreichten weiblichen Ratten eine orale Dosis von 3 x 220, 250 oder 280 mg/KG Cysteamin innerhalb von 8 Stunden. Die Ratten der Therapiegruppen erhielten 1 mg/KG lineares Somatostatin subkutan in Abständen von 12 Stunden injiziert, wobei die erste Applikation entweder 12 Stunden vor oder 12 Stunden nach der ersten Cysteamingabe erfolgte. Alle Tiere wurden nach 48 Stunden getötet und makroskopisch sowie mikroskopisch untersucht. Nach 3 x 220 mg/KG Cysteamin traten in 9 von 10 Tieren tiefe Ulcera duodeni auf, während die Dosis von 3 x 250 mg/KG Cysteamin in allen 16 untersuchten Tieren der Kontrollgruppe zu Ulcera duodeni führte, die in 50 % perforierten. Die prophylaktisch einsetzende Injektion von Somatostatin schützte die Ratten nahezu vollständig vor der Entwicklung von Ulcera duodeni, deren Inzidenz auf 10 - 20 % zurückging. Die meisten Tiere wiesen darüberhinaus eine ungeschädigte Schleimhaut auf. Die später beginnende, allein kurative Gabe des Somatostatins veränderte dagegen die Häufigkeit der Ulcera nicht, bewirkte aber in der Gruppe mit 3 x 250 mg/KG Cysteamin eine leichte, jedoch nicht signifikante Verbesserung des Schweregrades der Duodenalläsionen. Die Tiere, die Cysteamin in einer Dosis von 3 x 280 mg/KG erhalten hatten, starben meist aufgrund der allgemeinen Toxizität des Cysteamins noch ehe es zur Ausbildung von Ulcera kommen konnte.

Schwedes (1981) untersuchte ferner den Einfluß des Somatostatins auf chronische Ulcera duodeni der Ratte. Als solche galten akute Cysteamin-induzierte Ulcera, deren Abheilung durch eine weitere tägliche Gabe einer geringeren Cysteamindosis verhindert wurde. Eine Somatostatinapplikation nach dem 3. Tage der Ulcusinduktion bewirkte in dieser Versuchsanordnung keine Milderung der Schleimhautschäden.

Da bei der Ratte nach 1 mg/KG lineares Somatostatin s.c. keine signifikante Senkung der basalen oder Cysteamin-stimulierten Magensäure- und Gastrinsekretion festgestellt werden konnte, führte Schwedes (1981) den beobachteten antiulcerösen Einfluß des Somatostatins zumindest teilweise auf eine zytoprotektive Wirkung zurück. Diese These wird durch die eigenen Untersuchungen weiter gestützt.

Der fehlende Effekt einer erst nach der Ausbildung von Schleimhautnekrosen einsetzenden Somatostatingabe verdeutlicht, daß in den eigenen Versuchen die starke antiulceröse Wirkung des Somatostatins in erster Linie eine Zytoprotektion der frühen Injektionen darstellt, die während des Bestehens des closed-loop verabreicht wurden. Da die indirekte Beurteilung der duodenalen Läsionen zur Zeit t = 4 Stunden den Somatostatineffekt aus methodischen Gründen nicht in gleichem Umfang erkennen ließ, wie ihn die histologische Aufarbeitung der Schleimhaut nach 24 Stunden bewies, hätte auch an einen ausschlaggebenden Einfluß des zur Zeit t = 7 Stunden applizierten Somatostatins gedacht werden können. Diese Überlegung wird durch die Ergebnisse von Schwedes (1981) weitgehend widerlegt.

Die Annahme, daß Somatostatin mehr akut protektive denn chronisch-reparative Eigenschaften besäße, wird durch Untersuchungen der Schleimhautproliferation bestärkt. Somatostatin ruft nach kurzfristiger oder chronischer Gabe eine Abnahme der Proliferationsrate in der ungeschädigten Mucosa des Magens, Duodenums und Jejunums der Ratte hervor (Lehy et al., 1979; Bosshard et al., 1982). Trotzdem beobachtete Schwedes

(1981) eine leichte, signifikante Erhöhung der Proliferationsrate unter einer kurativen Somatostatintherapie chronischer, Cysteamin-induzierter Ulcera duodeni, die jedoch ohne histologisch erkennbare Auswirkungen auf den Schweregrad der Befunde blieb.

Angesichts des hemmenden Einflußes auf den physiologischen Zell-Turnover erscheint die Fähigkeit des Somatostatins, Zellen vor akuten Nekrosen zu schützen umso bemerkenswerter. Der Mechanismus dieser Zytoprotektion ist noch weitgehend ungeklärt. An der gastrointestinalen Mucosa könnte die Steigerung der Schleimsekretion durch Somatostatin (Johansson und Aly, 1982) ein Ausdruck der protektiven Potenz sein, die, wie auch die eigenen Untersuchungen am Duodenum zeigen, von der Hemmung der Säuresekretion unabhängig ist. Viele Befunde deuten an, daß es sich um eine eigenständige Wirkqualität des Somatostatins handelt, die nicht durch die Beeinflußung anderer endokriner Faktoren vermittelt wird. In-vitro-Versuche an Leberzellen (Pott et al., 1983) belegen schließlich die Unabhängigkeit der Zytoprotektion von Veränderungen der Durchblutung. Der mögliche Einfluß des Somatostatins auf die Physiologie der Zellmembranen (s. Kap. 1.4.2) und die Blockierung der Phalloidin-induzierten Steigerung der Gefäßpermeabilität in der Leber (Szabo und Usadel, 1981) sprechen für einen primär membranösen Angriffspunkt der Zytoprotektion. Somatostatin könnte über eine Stabilisierung der Zellmembranen die Integrität der Zellen gegenüber exogenen, toxisch-nekrotisierenden Einwirkungen bewahren. Ähnlich wie bei den Prostaglandinen, spielen Sulfhydrylgruppen (SH) auch für die Entfaltung protektiver Eigenschaften des Somatostatins eine in ihrer Funktion bislang unbekannte Rolle. Szabo und Usadel (1982) wiesen am Modell des Phalloidin-induzierten Leberschadens sowie der Äthanol-bedingten hämorrhagischen Gastritis der Ratte nach, daß der SH-Blocker N-Äthylmaleimid die Schutzwirkung des Somatostatins vollkommen aufheben kann.

Die in Tierversuchen demonstrierte Zytoprotektion legt

gemeinsam mit der antaciden Eigenschaft die Annahme eines günstigen Einflusses von Somatostatin auf peptische Ulcera im Magen und Duodenum des Menschen nahe. Die Steigerung der Schleimsekretion im menschlichen Magen durch Somatostatin unterstützt eine derartige Vermutung (Johansson und Aly, 1982). Das Fehlen eines oral applizierbaren, länger wirksamen Somatostatinanalogs erschwert jedoch wesentlich die Überprüfung dieser Hypothese. Entsprechende Untersuchungen am Menschen liegen daher nicht vor.

Die Pathogenese des peptischen Ulcus kann als eine Aufhebung des Gleichgewichtes im komplizierten Wechselspiel aggressiver und protektiver Faktoren verstanden werden. Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Säuresekretion sowie seiner zytoprotektiven Fähigkeiten ist es denkbar, daß ein endogener Somatostatinmangel eine Rolle in der Ulcuskrankheit des Menschen spielt. Die teilweise widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse haben bisher sowohl Anhaltspunkte für wie auch gegen diese Hypothese erbracht (Creutzfeldt und Arnold, 1978; Arnold und Lankisch, 1980).

4.1.3. Somatostatin und Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)

Die gleichzeitige Gabe von Somatostatin und 16,16-dm-PGE_2 führte zu einer deutlichen Verbesserung der duodenalen Hyperämie. Nach 4 Stunden fiel insbesondere eine beträchtliche Reduktion der Inzidenz blutig tingierter closed-loops auf, die unter alleiniger Somatostatinapplikation nicht beobachtet werden konnte. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Versuchsreihen 2 und 3 (s. 4.1.1 und 4.1.2) ist ihre Ursache in der hämodynamischen Wirkung des 16,16-dm-PGE_2 zu suchen. Die Verminderung der Durchblutung erklärt, daß trotz des Ausbleibens einer protektiven Wirkung gegenüber der Entstehung von Schleimhautdefekten seltener Blutungen auftraten und so eine Medianverschiebung zugunsten der Kombinationstherapie festgestellt wurde. Die verminderte duodenale Hyperämie nach 24 Stunden wird dagegen auf die günstigen

Ausgangsbefunde bei Lösung des closed-loop und die leichte Milderung nicht-nekrotischer, entzündlicher Veränderungen durch die gemeinsame Gabe von Somatostatin und 16,16-dm-PGE_2 zurückgeführt. Während Somatostatin in der gegebenen Dosierung Ratten vollständig vor der Entstehung von Ulcera duodeni im closed-loop-Modell bewahrte, hob die zusätzliche Injektion von 16,16-dm-PGE_2 diesen starken zytoprotektiven Effekt auf. Ulcera duodeni entstanden in der Kombinationsgruppe in gleicher Häufigkeit wie in den Kontrollen. Da makroskopisch jedoch seltener Schleimhautdefekte zu beobachten waren, scheinen die Ulcera der behandelten Tiere etwas kleiner zu sein. Insgesamt betrachtet blockiert die gleichzeitige Applikation von 16,16-dm-PGE_2 die starke zytoprotektive und antiulcerogene Wirkung des Somatostatins fast völlig. Die Ergebnisse lassen darüberhinaus jedoch keinen hemmenden Einfluß des Somatostatins auf die 16,16-dm-PGE_2-induzierten hämodynamischen Veränderungen erkennen. Die sich hieraus ergebenden Folgerungen für die Wechselwirkung der Zytoprotektion durch Somatostatin und Prostaglandine werden am Duodenum und Pankreas vergleichend in Kapitel 4.4 diskutiert. Untersuchungen anderer Autoren zur Interaktion von Prostaglandinen und Somatostatin liegen weder am Duodenum noch an irgendwelchen Zytoprotektionsmodellen vor.

4.2. Akute hämorrhagische Pankreatitis

In der vorliegenden Untersuchung zum Einfluß zytoprotektiver Dosen von 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte wurde das Modell einer closed-loop-Pankreatitis angewandt. Pathologie und Pathogenese dieser dem Triggermechanismus des duodenalen Refluxes folgenden Pankreatitisinduktion wurden gemeinsam mit anderen Formen experimenteller Pankreatitiden bereits in Kapitel 1.1.6 und 1.1.7 ausführlich dargestellt. Die closed-loop-Pankreatitis findet ihr unmittelbares mechanistisches Korrelat beim Menschen in gehäuften akuten Pankreatitiden nach Billroth II-Operationen, die durch eine mangelnde

Drainage des afferent-loop ausgelöst werden.

Die closed-loop-Pankreatitis entwickelt sich etwas langsamer als eine durch intraduktale Na-Taurocholat-Injektion hervorgerufene Pankreatitis, die das am häufigsten untersuchte Modell einer experimentellen Pankreatitis darstellt. Abweichend von der Gallensäure-Pankreatitis zeigt sich beim closed-loop-Modell eindrucksvoll die stadienhafte Entwicklung der akuten hämorrhagischen Pankreatitis ausgehend von einem Speichelödem, das zur ödematös-interstitiellen Pankreatitis führt, die dann im Zuge der weiteren pathologischen Eskalation auf das Parenchym übergreift und eine Autodigestion in Gang setzt, welche schließlich schwere Azinuszellnekrosen und Blutungen verursacht. Mit diesem zentripedalen Fortschreiten folgt die closed-loop-Pankreatitis in typischer Weise den Vorstellungen von der Pathologie und Pathogenese der menschlichen akuten Pankreatitis (s. Kap. 1.1.4). Im Gegensatz hierzu entspricht die NaTaurocholat-Pankreatitis mit ihren sogleich nach der Injektion in den Pankreasgang einsetzenden fulminanten, periduktulären Koagulationsnekrosen und Hämorrhagien, der zentrifugalen Ausbreitung sowie dem erst sekundären Auftreten der Autodigestion klinisch eher der äußerst seltenen Pankreasapoplexie des Menschen. Hinsichtlich der Frage der Übertragbarkeit von an Ratten gewonnenen Ergebnissen auf den Menschen sei nochmals auf die in Kapitel 1.1.6 beschriebenen anatomischen Unterschiede am Pankreas beider Spezies hingewiesen, die hierbei modifizierend zu berücksichtigen sind.

Die closed-loop-Technik bietet den Vorteil einer fehlenden Traumatisierung des Pankreas. Die in dieser Arbeit durchgeführte temporäre Ligatur des Duodenums erlaubt zudem die Wiederherstellung der physiologischen Darmpassage. Da aber bei der permanenten Ligatur oder der Isolierung des closed-loop mit anschließender Gastrojejunostomie die ständige Pankreatitisinduktion ein dauerhaftes Überleben der Tiere unmöglich macht, sind therapeutische Versuche mit diesem Modell erst durch die Einführung eines temporären closed-loop

möglich.

In der vorliegenden Studie erfolgte eine umfangreiche histologische Untersuchung der Rattenpankreata, die eine exakte, vergleichbare und reproduzierbare, topographische Zuordnung der erhobenen Befunde erlaubte. Auf diese Weise wurde eine differenzierte, semi-quantitative Beurteilung der pathologischen Veränderungen an Caput, Corpus und Cauda pancreatis durchgeführt.

Das Anlegen eines 4-stündigen closed-loop löst bei der Ratte eine akute Pankreatitis aus, die - wie die eigenen Ergebnisse zeigen - durch die Entwicklung eines konstant auftretenden, topographischen Gradienten im Schweregrad der pathologischen Veränderungen gekennzeichnet ist. 20 Stunden nach Lösung der Ligaturen fand sich in allen Bereichen eine akute nekrotisierende Pankreatitis. Blutungen,Nekrosen und Infiltrationen waren jedoch verschieden stark ausgeprägt. So war eine hämorrhagische Pankreatitis stets im Caput und häufig auch im Corpus anzutreffen. Während aber im Caput aufgrund massivster autodigestiver Nekrosen keine zusammenhängenden Parenchymbezirke mehr erkennbar waren, blieben diese trotz starker fokaler Zelluntergänge im Corpus meist noch erhalten. Die Ausbildung eines derartigen Gradienten verdeutlicht nachdrücklich die Notwendigkeit einer topographisch differenzierten Untersuchung der Pankreata. Auch Strack et al. (1967) beobachteten einen Intensitätsgradienten bei der closed-loop-Pankreatitis des Hundes. Diese Unterschiede hoben sich aber nach der 15. Stunde des Bestehens des closed-loop auf, als die hämorrhagischen Veränderungen das ganze Organ gleichmäßig erfaßt hatten. Die Gradientenentwicklung steht in enger Beziehung zur Refluxgenese der closed-loop-Pankreatitis. Die Duodenum-nahen Teile des Ductus pancreaticus sind schon früher einem erhöhten intraluminalen Druck und der Einwirkung des refluxierenden, toxischen Gemisches aus aktivierten Pankreasenzymen und Duodenalsekret ausgesetzt als die im Pankreasschwanz gelegenen Abschnitte.

Die nahezu gleichen Mediane und Letalitäten in den Kontrollgruppen der einzelnen Versuchsreihen veranschaulichen die gute Reproduzierbarkeit einer akuten, hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis, die bei Ratten durch einen temporären closed-loop induziert wurde. In der Vorstellung, daß auch über die unmittelbare Induktionsphase der Pankreatitis hinaus noch frische Blutungen und Nekrosen entstehen können, wurde Somatostatin während des Bestehens des closed-loop sowie 3 Stunden nach Lösung der Ligaturen injiziert. Von einer derart späten Gabe des 16,16-dm-PGE_2 wurde jedoch angesichts der bekannten entzündungsverstärkenden Eigenschaften der Prostaglandine (s. Kap. 1.3.2) abgesehen. 16,16-dm-PGE_2 wurde daher lediglich während der 4-stündigen Induktionsphase appliziert, um eine Überlagerung der Zytoprotektion mit anderen Wirkungen zu vermeiden.

4.2.1. Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)

16,16-dm-PGE_2 veränderte in einer Dosis von 4,0 µg/KG s.c. die basale und im Verlauf einer Pankreatitis erhöhte Amylaseaktivität weder im Serum noch im Aszites narkotisierter Ratten. Während einer akuten Pankreatitis der Ratte stellten Martin et al. (1981b) und Lankisch et al. (1982) ebenfalls keine signifikanten Einflüsse von PGE_2 auf die Serum-Amylaseaktivität fest. Dem entspricht auch die fehlende Wirkung von Indomethacin auf den Pankreatitis-induzierten Amylaseanstieg im Serum (Lankisch et al., 1978; Olazabal und Nascimento, 1980). Die mit etwas höheren Dosierungen von 16,16-dm-PGE_2 gemessene Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion nichtanästhesierter Ratten (Dodi et al., 1978; Bourry et al., 1979) besitzt in diesem Zusammenhang nur einen begrenzten Aussagewert, da eine Phenobarbitalnarkose die basale und stimulierte exokrine Pankreassekretion der Ratte stark hemmt (Hotz et al., 1975), so daß offen bleibt, ob eine darüberhinausgehende Inhibition durch Prostaglandine möglich ist. Die eigenen Ergebnisse verneinen diese These im Dosisbereich bis zu 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c..

Wurde Ratten 0,4 oder 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 während der Induktionsphase einer closed-loop-Pankreatitis subkutan verabreicht, so sank die Letalität der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis signifikant. Während 33 % der Kontrolltiere verstarben, überlebten alle Prostaglandin-behandelten Ratten. In der niedrigeren Dosierung beeinflußte 16,16-dm-PGE_2 das histologische Bild der Pankreatitis nicht, doch führte die höhere Dosierung zu einer deutlichen Verminderung des Schweregrades der pathologischen Veränderungen, ohne aber die Entstehung einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis ganz verhindern zu können. Es traten unter der Gabe von 16,16-dm-PGE_2 beträchtlich weniger Nekrosen, Infiltrationen und Blutungen im Caput auf, das Corpus blieb praktisch frei von fokalen Nekrosen und Hämorrhagien und in der Cauda pancreatis wurde das Übergreifen der Pankreatitis vom interlobulären Gewebe auf das Parenchym und damit die Ausbildung von Azinuszellnekrosen fast vollständig unterbunden. Frühzeitige Injektionen von 16,16-dm-PGE_2 entfalten somit dosisabhängig deutliche protektive Wirkungen auf den Schweregrad und die Letalität der autodigestiven, hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte. Diese Befunde sind bei der closed-loop-Pankreatitis umso beeindruckender, als 16,16-dm-PGE_2 in vitro den Sphinkter Oddi dilatiert und damit dem duodenalen Reflux Vorschub leisten müßte (Andersson et al., 1975).

Untersuchungen anderer Autoren verwendeten ausschließlich natives PGE_2, das im Organismus sehr viel schneller abgebaut wird als 16,16-dm-PGE_2 (s. Kap. 1.3.1). Sie verabreichten stets Dosierungen, die 200 µg/KG PGE_2 s.c. nicht überstiegen. Dies entspricht in Anlehnung an die ausführlichen Dosis-Wirkungskurven der Zytoprotektion am Magen der Ratte (Robert et al., 1979b) einer äquipotenten Dosis von 0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.

Manabe und Steer (1980) induzierten mit Hilfe einer 24-stündigen, cholinfreien, äthioninhaltigen Diät eine nekrotisierende, nicht-autodigestive Pankreatitis bei Mäusen. Die subkutane Injektion von 50 - 200 µg/KG PGE_2 1 Stunde vor und 4 Stunden

nach Beginn der Diät senkte die Letalität signifikant von 56 % auf 31 % und verbesserte eine Reihe biochemischer in-vitro-Parameter ohne jedoch das histologische Bild der Pankreatitis zu beeinflussen.

Unter der Gabe einer proteinfreien,äthioninhaltigen Diät entwickelt sich bei der Ratte innerhalb von 10 Tagen ebenfalls eine nekrotisierende Pankreatitis. Während die subkutane Applikation von 100 μg/KG PGE_2 pro Tag die Letalität nicht verminderte, wurde diese durch PGE_2 in doppelter Dosierung von 60 % auf 40 % herabgesetzt (Martin et al., 1981a). Diese Reduktion der Sterblichkeit war aber aufgrund der geringen Tierzahl nicht signifikant. Histologische Veränderungen waren unter beiden Dosierungen nicht erkennbar.

In jüngster Zeit untersuchten zwei weitere Arbeiten den Einfluß von PGE_2 auf die Galle-induzierte Pankreatitis der Ratte. Martin et al. (1981b) injizierten 100 μg/KG PGE_2 s.c. 30 Minuten vor und 4 Stunden nach dem Reflux kontaminierter Galle in den Pankreasgang sowie einmal täglich in den folgenden 5 Tagen. In dieser Versuchanordnung konnte weder eine Wirkung auf die Letalität noch auf den Schweregrad der Nekrosen festgestellt werden. Dagegen sahen Lankisch et al. (1982b) bei der NaTaurocholat-Pankreatitis der Ratte eine Verminderung der Letalität von 67 % auf 47 % nach Injektion von 0,1 μg/KG PGE_2 in den Pankreasgang unmittelbar vor der retrograden Instillation einer NaTaurocholat-Lösung. Die Steigerung der Überlebensrate erreichte in dieser äußerst niedrigen Dosierung dennoch nicht das 5 % - Signifikanzniveau. Zudem fand sich kein Einfluß auf das Ausmaß der histologischen Schäden der hämorrhagischen Pankreatitis.

All diese Untersuchungen zeigen übereinstimmend in pathogenetisch verschiedenen Pankreatitismodellen bei Maus und Ratte, daß PGE_2 nach prophylaktischer Gabe von 200 μg/KG s.c. einen Trend zur Senkung der Letalität entwickelt ohne jedoch erkennbare histologische Veränderungen zu bewirken. In einer vergleichbaren Dosierung von 0,4 μg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.

bestätigen die eigenen Ergebnisse diese morphologischen Befunde auch für die durch einen duodenalen Reflux ausgelöste, akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte. Darüberhinaus konnte aber in Übereinstimmung mit Manabe und Steer (1980) eine signifikante Steigerung der Überlebensrate nachgewiesen werden. Bei einer Dosierung von 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. kam es ferner zu einer deutlichen Verringerung der autodigestiven Nekrosen, Infiltrationen und Blutungen. Dieser zytoprotektive Effekt steht in Einklang mit der von Reber et al. (1980, 1981) und Tweedie et al. (1981) beschriebenen, dosisabhängigen Herabsetzung der Aspirin- und Gallensäure-induzierten Permeabilitätssteigerung des Pankreasgangepithels, die erst in einem Bereich über 0,5 µg/KG/h 16,16-dm-PGE_2 i.v. signifikante Ausmaße annahm.

In der vorliegenden Studie konnte ein zytoprotektiver Effekt der prophylaktischen Gabe von 16,16-dm-PGE_2 auf eine akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte nachgewiesen werden. Die Ergebnisse lassen gleichzeitig eine noch stärkere Wirkung höherer Dosierungen von 16,16-dm-PGE_2 als wahrscheinlich annehmen. Möglicherweise ist 16,16-dm-PGE_2 dann sogar in der Lage, die Entstehung autodigestiver Pankreasnekrosen völlig zu verhindern. In jedem Falle aber sollte durch die prophylaktische oder frühzeitige Gabe eine bedeutendere Wechselwirkung der Zytoprotektion mit proinflammatorischen Eigenschaften der Prostaglandine, die in den späteren Phasen der Exsudation auftreten, vermieden werden. Eine längerfristige Applikation von Prostaglandinen erscheint daher bei der akuten Pankreatitis vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Erkenntnisse über die Rolle der Prostaglandine im Entzündungsprozeß wenig sinnvoll.

Die Arbeiten von Reber et al. (1980,1981) und Tweedie et al. (1981), die physiologisch und morphologisch eine abdichtende Wirkung des 16,16-dm-PGE_2 auf die Epithelmembranen im Pankreasgang der Ratte beschrieben, stützen die Vermutung, daß der protektive Effekt des 16,16-dm-PGE_2 am Pankreas in ähnlicher Weise wie in Magen und Darm durch eine Stabilisierung der

Zellmembranen vermittelt werden könnte. Eventuell wirkt sich bei der Ratte auch die PGE_2-bedingte Reduktion der in den ersten 6 Stunden der closed-loop-Pankreatitis erhöhten Pankreasdurchblutung (Berry et al., 1982) vorteilhaft auf den Verlauf der Erkrankung aus. Da jedoch Somatostatin, das ebenfalls die Pankreasperfusion herabzusetzen vermag, in einer parallelen Versuchsreihe (s. Kap. 3.1 und 3.4.3) keinen Einfluß auf die Pankreatitis ausübte, scheint der Veränderung des Blutflusses in diesem Zusammenhang keine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Verglichen mit den zytoprotektiven Wirkungen an Magen, Darm und Leber ist bemerkenswert, daß 16,16-dm-PGE_2 unter bestimmten Gegebenheiten (closed-loop-Pankreatitis) offensichtlich in der Lage ist, den autokatalytischen Prozeß der Selbstverdauung einzuschränken. Die eigenen Ergebnisse weisen damit auf einen neuen Teilbereich der Zytoprotektion durch Prostaglandine hin.

Die unter vergleichbaren Versuchsbedingungen widersprüchlichen Befunde anderer Autoren zum Einfluß einer Indomethacin-Vorbehandlung auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte lassen keinerlei Rückschlüsse auf die Bedeutung endogener Prostaglandine im pankreatitischen Geschehen zu (Lankisch et al., 1978; Olazabal und Nascimento, 1980).

4.2.2. Somatostatin

Somatostatin reduzierte in der vorliegenden Studie deutlich die basale Amylaseaktivität im Serum narkotisierter Ratten. Dieser Befund läuft parallel mit den Ergebnissen anderer Autoren, die bei der Ratte eine Inhibition der basalen und stimulierten Amylasesekretion beobachteten (Fölsch et al., 1978; Adler et al., 1980; Morisset et al., 1982). Ein gleichartiger Hemmeffekt wurde in der Versuchsreihe 3 (s. Kap. 3.3.3) auch auf den Pankreatitis-induzierten Anstieg der Serumamylase festgestellt, der jedoch 17 Stunden nach der letzten Somatostatininjektion nicht mehr erkennbar war. Zu diesem Zeitpunkt dürften allerdings kaum noch pharmakologische

Somatostatinspiegel im Rattenorganismus vorgelegen haben. Bei sehr großen Streuungen beeinflußte Somatostatin die Amylaseaktivität im Aszites pankreatitischer Ratten nicht.

Die Ergebnisse der eigenen, semi-quantitativen, histologischen Untersuchung der closed-loop-Pankreatitis veranschaulichen, daß lineares Somatostatin in einer Dosis von 1 mg/KG s.c. während sowie 3 Stunden nach Lösung der Duodenalligaturen appliziert, keine protektive Wirkung auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte entfaltet. Sowohl die Letalität als auch das Ausmaß der Blutungen, Nekrosen und Infiltrationen konnten durch Somatostatin nicht vermindert werden. Damit ergänzen die eigenen Ergebnisse anhand eines bisher wenig untersuchten Tiermodells die in früheren Arbeiten bei der Galle-induzierten Pankreatitis der Ratte erhobenen Befunde (Lankisch et al., 1977; Martin et al., 1981c).

Lankisch et al. (1977) lösten bei Ratten eine NaTaurocholat-Pankreatitis aus und infundierten nach einer Bolusinjektion von 1 mg/KG lineares Somatostatin s.c. weitere 1 mg/KG/h s.c. während der folgenden 3 Stunden. Die Autoren fanden hierbei keinen günstigen Effekt des Somatostatins auf die Überlebensrate und histologische Parameter der akuten hämorrhagischen Pankreatitis. Konnte gegen diese Versuchsanordnung noch eingewendet werden, daß die Somatostatingabe angesichts der anhaltenden Nekrosebildung zu kurzfristig sei, so trifft dies nicht mehr auf eine Folgeuntersuchung der Galle-induzierten Pankreatitis der Ratte zu. Martin et al. (1981c) bestätigten das Fehlen eines protektiven Effekts nach intravenöser Injektion von 1 mg/KG Somatostatin und anschließender 6-stündiger Somatostatininfusion (50 µg/KG/h).

Hiervon unterscheiden sich einige Arbeiten, die eine vorteilhafte Wirkung des Somatostatins auf die akute Pankreatitis der Ratte postulieren. Caerulein stimuliert die exokrine Pankreassekretion und führt in hohen Dosen verabreicht zur Ausbildung zymogenhaltiger Fusionsvakuolen und zur

Entwicklung kleiner, mit einem interstitiellen Ödem verbundenen Parenchymnekrosen. Diese entzündlichen, aber nicht-hämorrhagischen und nicht-autodigestiven Pankreasläsionen verlaufen niemals letal. Adler et al. (1980) beobachteten in einer solchen Versuchsanordnung bei Ratten eine durch Somatostatin hervorgerufene, drastische Reduktion der Enzymsekretion sowie der intrazellulären Vakuolenbildung. Nekrosen und leukozytäre Infiltrate waren ebenfalls geringer ausgeprägt. Im Gegensatz zu anderen, protektiven Somatostatinwirkungen trat der therapeutische Effekt in dieser Untersuchung auch dann noch ein, wenn Somatostatin kurativ erst im Anschluß an die mehrstündige Caeruleininfusion verabreicht wurde. Innerhalb der Pathogenese der Caerulein-induzierten Pankreasläsionen, die mit einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis nicht vergleichbar sind, nimmt die Überstimulation der Enzymsekretion eine Schlüsselrolle ein. Die günstige Beeinflussung solcher Läsionen ist daher wohl mehr auf antisekretorische denn auf zytoprotektive Eigenschaften des Somatostatins zurückzuführen.

Eine Injektion von Enterokinase in den Pankreasgang löste bei 9 von 10 Ratten eine akute hämorrhagische Pankreatitis aus (Mann et al., 1980). Wurde einer Vergleichsgruppe gleichzeitig mit der Enterokinase Somatostatin in einer relativ hohen Dosis von 170 µg/KG intraduktal instilliert, so blieb der Amylaseanstieg weitgehend aus und nur 2 von 10 Tieren wiesen histologisch eine akute hämorrhagische Pankreatitis auf. In dieser qualitativen Studie wurde jedoch keine Aussage zur Letalität der Pankreatitis gemacht.

Auch Vorversuche unserer Arbeitsgruppe (Wdowinski et al., 1981a) schienen auf einen vorteilhaften Einfluß des Somatostatins auf die Histologie der closed-loop-Pankreatitis der Ratte hinzudeuten. Die Präparationstechnik dieser qualitativen, histologischen Untersuchung erlaubte jedoch keine topographische Zuordnung der Befunde zu einzelnen Pankreasbereichen. Da sich aber nach einer 4-stündigen Duodenalligatur ein deutlicher Intensitätsgradient der pankreati-

tischen Veränderungen zwischen Caput und Cauda pancreatis ausbildet - wie ihn erst die vorliegende Arbeit nachweist -, können die damals gezogenen Schlußfolgerungen aus methodischen Gründen heute nicht mehr aufrechterhalten werden.

Zusammenfassend überwiegen all jene Befunde, die keine protektive Wirkung des Somatostatins auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte nachweisen konnten. Zwar kann nicht ausgeschlossen werden, daß Somatostatin dennoch in wesentlich höherer Dosierung einen therapeutischen Einfluß ausübt, doch fehlt ein solcher in einem Dosisbereich, in dem Somatostatin protektive Eigenschaften an Magen, Darm, Leber, Lunge und Nebenniere der Ratte entfaltet (s. Kap. 1.4.5). Somit erstreckt sich die Zytoprotektion des Somatostatins bei der Ratte nicht auf autodigestive Nekrosen und Blutungen im Pankreas.

Dagegen gelang es Schwedes et al. (1979) beim Hund größere Hämorrhagien und Nekrosen im Verlaufe einer Galle-induzierten Pankreatitis durch Somatostatin zu verhindern. Granulozytäre Infiltrate konnten zudem auf das interlobuläre Fettgewebe begrenzt werden. Erste unkontrollierte, klinische Studien vermittelten ebenfalls einen günstigen Eindruck einer Somatostatintherapie der akuten hämorrhagischen Pankreatitis (Limberg und Kommerell, 1980; Usadel et al., 1980). Ob anatomische Unterschiede im Aufbau des Pankreas (s. Kap. 1.1.6) zwischen der Ratte einerseits und Hund und Mensch andererseits für die widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse ausschlaggebend sind, muß dahingestellt bleiben. Eine endgültige Beurteilung der Wirkung des Somatostatins auf die akute hämorrhagische Pankreatitis des Menschen ist darüberhinaus einer multizentrischen Doppelblindstudie (APTS) vorbehalten. Ergebnisse dieser 1980 begonnenen Studie liegen jedoch noch nicht vor (Usadel et al., 1980).

Betrachtet man vergleichend die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Wirkungen von 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin

auf das Pankreas der Ratte, so bestätigt sich die klinische Erfahrung, daß das Ausmaß pathologisch erhöhter Amylaseaktivitäten im Serum nicht mit dem Schweregrad der akuten hämorrhagischen Pankreatitis korreliert. Weiterhin wird deutlich, daß die starke Verminderung der Amylasefreisetzung durch Somatostatin, die mit einer Reduktion der Proteinsynthese und des Nukleinsäureumsatzes verbunden ist (Morisset et al., 1982), keinen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung autodigestiver Nekrosen und Hämorrhagien besitzt. Nachdem Evander et al. (1982) eine signifikante Senkung der exokrinen Pankreassekretion bei der NaTaurocholat-Pankreatitis der Ratte feststellten und die Fülle der bisher geprüften antisekretorischen Therapieformen letztlich stets ohne Erfolg geblieben war (s. Kap. 1.1.5), muß stark bezweifelt werden, ob von der bloßen Sekretionshemmung mit dem Ziel der Ruhigstellung des Pankreas positive Effekte auf den Verlauf einer Pankreatitis erwartet werden können. Eine Überstimulation der exokrinen Sekretion spielt für die Induktion der Autodigestion ohnehin keine entscheidende Rolle.

Eine sinnvolle Alternative zur antisekretorischen Therapiehypothese würde die Suche nach am Pankreas protektiven, zellstabilisierenden Substanzen darstellen, deren Wirkung von einer Sekretionshemmung primär unabhängig ist. Hierzu einen tierexperimentellen Beitrag zu leisten, ist ein Ziel der eigenen Arbeit. Der zytoprotektive Denkansatz wird ferner durch pathophysiologische Überlegungen gestützt. Aktivierte Pankreasenzyme können allein nicht zytolytisch wirken. Die Entstehung massiver, autodigestiver Nekrosen bedarf der Wechselwirkung der Enzyme mit primär membranschädigenden Noxen, die die Vulnerabilität der Azinuszellen erhöhen. Als solche sind Lysolecithin oder Komplement in Betracht zu ziehen (s. Kap. 1.1.4). Membranstabilisierende Zytoprotektiva könnten daher unmittelbar auf die Entstehung und Erhaltung des Circulus vitiosus der Autodigestion einwirken und so möglicherweise eine Chance zu einer erfolgreichen Therapie der akuten hämorrhagischen Pankreatitis eröffnen.

4.2.3. Somatostatin und Prostaglandin (16,16-dm-PGE_2)

Die gleichzeitige Applikation von Somatostatin und 16,16-dm-PGE_2 bewirkte bei der Ratte eine ebenso starke Verminderung der Serum-Amylaseaktivität wie die alleinige Somatostatingabe. Dagegen hob Somatostatin den protektiven Effekt des 16,16-dm-PGE_2 auf die akute hämorrhagische Pankreatitis der Ratte vollkommen auf. Letalität und histologische Parameter unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe. Die sich hieraus ergebenden Schlußfolgerungen für die Wechselwirkung der Zytoprotektion durch Prostaglandine und Somatostatin werden am Pankreas und Duodenum vergleichend in Kapitel 4.4 diskutiert. Ergebnisse anderer Autoren liegen hierzu nicht vor.

4.3. Letalität

Nach einer 4-stündigen, proximalen und distalen Unterbindung des Duodenums entwickelte sich bei Ratten eine akute hämorrhagische Pankreatitis, die mit entzündlich-ulzerösen Schleimhautläsionen im Duodenum verbunden war. Die Letalität eines derartigen closed-loop-Modells betrug nach 24 Stunden 33 %. Da die entstandenen Ulcera duodeni weder größere Blutungen hervorriefen, noch penetrierten oder perforierten, ist die Sterblichkeit in dieser Versuchsanordnung auf die akute hämorrhagische Pankreatitis und den hierdurch ausgelösten Kreislaufschock zurückzuführen.

16,16-dm-PGE_2 senkte signifikant die Letalität einer durch einen temporären closed-loop induzierten, akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte. Alle Prostaglandin-behandelten Tiere überlebten auch schon bei einer Dosierung, die die histologischen Veränderungen am Pankreas noch nicht erkennbar beeinflußte. Dies kann auf zweierlei Weise hypothetisch erklärt werden.

Einerseits wäre eine günstige hämodynamische Wirkung des

Prostaglandins auf das Schockgeschehen denkbar, die von protektiven Effekten am Pankreas unabhängig ist. Tatsächlich konnte im experimentellen hypovolämischen Schock des Hundes eine verlängerte Überlebenszeit durch eine kurative PGE_1-Infusion festgestellt werden, die auf die vasodilatatorische und thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaft des PGE_1 zurückgeführt wurde (Machiedo et al., 1976; Machiedo und Rush, 1979). Diese Ergebnisse sind jedoch aus mehreren Gründen auf die eigenen Versuche nicht übertragbar. Zum einen begannen Machiedo und Mitarbeiter die PGE_1-Infusion in jenem Augenblick, als sie den Hunden das zuvor entblutete Volumen reinfundierten und so den Blutdruck beträchtlich abhoben. Damit aber stand dem dilatierten Gefäßbett ein entsprechendes Perfusionsvermögen zur Verfügung, wohingegen sich bei fehlender Volumensubstitution die unspezifische, starke Vasodilatation durch PGE_1 oder auch PGE_2 im Schock eher negativ auswirken sollte. Hinzu kommt, daß PGE_2 bei der Ratte im Gegensatz zum Hund die Nierengefäße kontrahiert und damit eine renale Manifestation des Schocks unterstützen könnte. Ein thrombozytenaggregationshemmender Einfluß des 16,16-dm-PGE_2 tritt bei der in den eigenen Versuchen applizierten Dosis nicht auf (s. Kap. 4.1.1), zumal sonst vermehrte Blutungen ins Pankreas und Duodenum zu erwarten wären, de facto aber nach Gabe von 4,0 μ g/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c. weniger Hämorrhagien beobachtet wurden. Die durch PGE_2 ausgelöste Minderperfusion des Pankreas der Ratte (s. Kap. 1.3.4) scheidet weithin als Ursache der Senkung der Pankreatitisletalität aus. Somatostatin, das auch die Pankreasdurchblutung herabzusetzen vermag, entfaltete in den eigenen Versuchen am Pankreas keine zytoprotektiven Wirkungen und besaß gleichfalls keinen signifikanten Einfluß auf die Pankreatitisletalität. Wie die vorliegende Arbeit veranschaulicht, blockiert Somatostatin zwar die unspezifische Zytoprotektion, nicht aber den spezifischen, vermutlich rezeptorvermittelten Einfluß des 16,16-dm-PGE_2 auf die Hämodynamik. Am Pankreas ging folgerichtig der Verlust der zytoprotektiven Wirkung in der Kombinationsgruppe mit einer den Kontrollen vergleichbaren Letalität einher.

All diese Überlegungen sprechen für die Annahme, daß auch das niedrig dosierte 16,16-dm-PGE_2 seinen letalitätsmindernden Einfluß primär am Pankreasgewebe entwickelt. Diese Wirkung stellte sich bei einer Dosierung von 0,4 µg/KG s.c. zwar noch nicht in morphologischen Veränderungen dar, führte aber zu funktionellen Auswirkungen im Sinne der Verhinderung eines letalen Kreislaufschocks, die aus einer reduzierten Freisetzung toxischer, während der Pankreatitis gebildeter Substanzen resultieren könnte. Diese Hypothese ließe sich in weiteren Versuchen anhand der Transfusion von Blut oder Aszites pankreatitischer Ratten auf gesunde Kontrolltiere überprüfen. Für die höher dosierte Prostaglandingabe (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2 s.c.) weist die Verringerung des histologischen Schweregrades der Pankreatitis verbunden mit der signifikant angehobenen Überlebensrate (ÜR = 100 %) auf eine deutliche, direkte zytoprotektive Wirkung hin. Die nach gleichzeitiger Gabe von Somatostatin und 16,16-dm-PGE_2 gewonnenen Befunde unterstützen ferner den Zusammenhang zwischen Zytoprotektion und verminderter Letalität.

Auch wenn Somatostatin hemmend auf die Entwicklung von Läsionen einwirkt, die verschiedenen Organmanifestationen des Kreislaufschocks ähneln (s. Kap. 1.4.5), so konnte in der vorliegenden Arbeit keine Verringerung der Letalität der akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte durch Somatostatin beobachtet werden.

4.4. Zytoprotektion: Prostaglandine (16,16-dm-PGE_2) und Somatostatin

Akute Zellschäden entstehen infolge eines Ungleichgewichtes zwischen aggressiven und protektiven Faktoren. Einer Fülle verschiedenster zytotoxischer Noxen steht eine unspezifische Zytoprotektion der Schleimhaut- und Parenchymzellen gegenüber. Derartige Schutzsysteme werden im Gastrointestinum durch Prostaglandine und möglicherweise auch durch Somatostatin vermittelt. Wird die körpereigene Schutzbarriere

durchbrochen, so entfaltet exogen zugeführtes PGE_2 weitergehende zytoprotektive Effekte, die als eigenständige Wirkqualität von der Beeinflussung endokriner, exokriner oder hämodynamischer Parameter abgrenzbar sind. In ähnlicher Weise vermag auch Somatostatin in einigen Geweben akute, toxische Nekrosen zu verhindern. Hierbei fällt eine teilweise Überlappung des bisher bekannten protektiven Wirkungsspektrums beider Gewebshormone (insbesondere in Magen und Leber) auf, in dem der Stabilisierung von Zellmembranen wahrscheinlich eine entscheidende Bedeutung zukommt. Darüberhinaus kann die Zytoprotektion beider Substanzen durch Sulfhydrylgruppen(SH)-blockierende Stoffe aufgehoben werden.

All diese Parallelen werfen die Frage nach der Wechselwirkung zwischen Prostaglandinen und Somatostatin auf. Somatostatin überwindet die PGE_1- ebenso wie die Theophyllin-, VIP- oder Carcinoid-induzierte Hemmung der Wasserrückresorption im Darm (Carter et al., 1978; Dharmsathaphorn et al., 1980a, b). Auch die durch PGE_1 gesteigerte Wachstumshormon(GH)- und Glukagonsekretion kann beim Menschen mit Hilfe von Somatostatin signifikant vermindert werden (Guigliano et al., 1979). Schließlich inhibiert Somatostatin gleichfalls die PGE_2-stimulierte GH-Sekretion der Ratte (Vale et al., 1975). In diesen wenigen Experimenten überlagerten sich jedoch gegensätzliche Wirkungen des PGE und des Somatostatins an der Targetzelle, so daß eine Aussage zur spezifischen Interaktion beider Substanzen nicht möglich war. Untersuchungen nach gleichzeitiger Gabe von Prostaglandinen und Somatostatin liegen für den Bereich der Zytoprotektion bisher nicht vor. Da 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin in protektiven Dosierungen einen günstigen, zumindest aber keinen schädlichen Einfluß auf die Entwicklung akuter Zellnekrosen ausüben, könnte in diesem Zusammenhang hypothetisch eine potenzierende, additive, permissive oder indifferente Wechselwirkung beider Gewebshormone erwartet werden. Die eigenen Ergebnisse am Duodenum und Pankreas der Ratte zeigen aber, daß das Verhältnis der Zytoprotektion durch Prostaglandine und Somatostatin von einer Wechselwirkung ganz anderer Art bestimmt wird.

Somatostatin veränderte die Durchblutung des Duodenums nicht und übte keinen Einfluß auf die hämodynamische Wirkung des 16,16-dm-PGE_2 an diesem Darmabschnitt aus. Umgekehrt wurde die Somatostatin-induzierte Hemmung der Amylasefreisetzung durch 16,16-dm-PGE_2 nicht modifiziert, das in der applizierten Dosierung keine Eigenwirkung auf die exokrine Pankreassekretion entfaltete. Im Gegensatz hierzu wurden die jeweils deutlichen protektiven Effekte von 16,16-dm-PGE_2 am Pankreas und Somatostatin am Duodenum durch die gleichzeitige Gabe vollkommen aufgehoben. Da keine der beiden Substanzen eine Verschlechterung der Inzidenz entzündlich-ulzeröser Duodenalläsionen oder der Letalität und des Schweregrades der akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte hervorrief, stellte der Kombinationseffekt keine Überlagerung entgegengesetzter Wirkungen sondern eine tatsächliche Blockierung der Zytoprotektion dar.

Die unveränderten Teilwirkungen des 16,16-dm-PGE_2 auf die Hämodynamik des Duodenums und des Somatostatins auf die Amylaseaktivität im Serum schließen eine inhibitorische Wechselwirkung beider Substanzen auf chemischer oder metabolischer Ebene aus. Da ferner das gesamte Spektrum zytoprotektiver, endokriner, exokriner und hämodynamischer Wirkungen des 16,16-dm-PGE_2 mit dem des nativen PGE_2 identisch ist und lediglich die Dosis-Wirkungskurven parallel zueinander verschoben sind, kann davon ausgegangen werden, daß die beobachtete Interaktion nicht auf die Methylierung des 16,16-dm-PGE_2 zurückzuführen ist, sondern auf PGE_2 übertragen werden kann.

Neben der Darstellung einer blockierenden Wirkung der gleichzeitigen Applikation von 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin auf die Zytoprotektion weisen die eigenen Befunde am Pankreas und Duodenum exemplarisch auf das Fehlen einer solchen Interaktion im Bereich der sehr wahrscheinlich rezeptorvermittelten Einflüsse auf exokrine und hämodynamische Funktionen hin. Es wird daher postuliert, daß diese spezifischen Wirkungen beider Gewebshormone durch einen von der

Zytoprotektion verschiedenen zellulären, membranständigen Mechanismus vermittelt werden. Ob allerdings andere Rezeptorpopulationen für die Auslösung der eigenständigen Zytoprotektion verantwortlich sind, oder diese durch rezeptorunabhängige Membranveränderungen initiiert wird, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden.

Neuere Untersuchungen gaben zu der Vermutung Anlaß, daß die Prostaglandine im Gastrointestinum über eine gesteigerte Somatostatinfreisetzung zytoprotektiv wirken könnten. Unter einer PGE_2-Infusion steigt beim Hund in vivo die Somatostatin (SLI)-Konzentration im Blut der Magen- und Pankreasvenen an (Schusdziarra et al., 1980, 1981). Eine signifikante Erhöhung der Somatostatinausschüttung tritt nach PGE_1 und PGE_2 auch am isolierten, perfundierten Magen und Pankreas der Ratte auf (Saffouri et al., 1980; Nishi et al., 1982). Wäre Somatostatin ein Mediator der Prostaglandin-induzierten Zytoprotektion, so müßte in den eigenen Experimenten die zusätzliche Gabe von Somatostatin den günstigen Effekt des 16,16-dm-PGE_2 verstärken. Tatsächlich aber verhinderte die gleichzeitige Applikation von Somatostatin jeglichen protektiven Effekt des 16,16-dm-PGE_2 am Pankreas der Ratte. Dieses Argument entkräftet die oben formulierte Hypothese. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen somit, daß die Zytoprotektion des PGE_2 mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch Somatostatin vermittelt wird. Vermutlich stellt die vermehrte Somatostatinsekretion in Magen und Pankreas eine Folge der durch PGE_2 stimulierten Glukagonausschüttung dar, wie sie auch von Schusdziarra et al. (1980, 1981) beobachtet wurde.

Aus analogen Gründen sprechen die vorliegenden Befunde am Duodenum gegen eine kausale Funktion des PGE_2 im Mechanismus der protektiven Wirkungen des Somatostatins.

Wenn auch die zytoprotektiven Effekte des PGE_2 und des Somatostatins primär unabhängig voneinander initiiert werden, so ist dennoch angesichts der teilweisen qualitativen Vergleichbarkeit dieser Wirkungen eine eventuelle, gemeinsame

funktionelle Endstrecke denkbar. Insbesondere aber bestehen Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Veränderungen an der Targetzelle, die letztlich einen stabilisierenden Einfluß auf das Epithel oder Parenchym nicht mehr ermöglichen. Da jedoch pharmakologische Dosen von 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin offensichtlich auch in Gegenwart stets vorhandenen endogenen Somatostatins oder Prostaglandins zytoprotektiv wirken, ist die beobachtete gegenseitige Inhibition nicht durch ein alles-oder-nichts-Prinzip gekennzeichnet. Vermutlich spielt das Dosisverhältnis hierbei eine entscheidende Rolle. Grundsätzlich könnte an eine wechselseitige Hemmung mit Schwellenwerteffekt oder an einen konkurrierenden, nichtkompetitiven Mechanismus gedacht werden. Kompetitive Inhibitionen sind aufgrund der verschiedenen chemischen Struktur des Somatostatins und des 16,16-dm-PGE_2 äußerst unwahrscheinlich. All diese noch sehr spekulativen Hypothesen erfordern eine nähere Abklärung innerhalb weiterer Forschungen. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch das Verhältnis von Somatostatin zu adaptiven Zytoprotektiva, die über eine Erhöhung der endogenen Prostaglandinfreisetzung wirken sollen. Erst die zunehmende Aufdeckung des zellulären Wirkungsmechanismus wird Aussagen über die physiologische Relevanz der beschriebenen pharmakologischen Interaktion von Prostaglandinen und Somatostatin erlauben. Nichtsdestoweniger gewinnen die vorliegenden Ergebnisse Bedeutung für die Entwicklung einer klinischen Indikation exogen zugeführter Zytoprotektiva, insbesondere der Anwendung von PGE_2 beim Ulcus ventriculi et duodeni sowie des Einsatzes von Somatostatin bei gastrointestinalen Ulcusblutungen.

Die Zytoprotektion verstärkt die Resistenz vielfältiger Gewebe gegenüber physiko-chemischen Noxen, die zu Zellnekrosen und Blutungen führen können. Parakrine, zellstabilisierende Hormone stellen somit einen wesentlichen Faktor für die Erhaltung der Integrität und Funktionsfähigkeit von Gewebeverbänden dar. Da eine Reihe pathologischer Veränderungen, wie z.B. Schleimhautulcera und Pankreatitiden aus einem komplizierten Wechselspiel aggressiver und

protektiver Faktoren hervorgehen, bietet die Zytoprotektion eine zur antiaggressiven Therapie ergänzende Möglichkeit der hilfreichen Einflußnahme. 16,16-dm-PGE_2 und Somatostatin entfalten in unterschiedlicher Weise protektive Wirkungen im Gastrointestinum und erscheinen deshalb als grundsätzlich aussichtsreiche Substanzen für eine hoffnungsvolle klinische Anwendung.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluß zytoprotektiver Dosen von 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und Somatostatin auf die akute hämorrhagische Pankreatitis und entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen der Ratte.

Mit Hilfe einer temporären geschlossenen Duodenalschlinge (closed-loop) wurde über einen duodenalen Reflux eine akute hämorrhagische Pankreatitis bei Ratten ausgelöst. Gleichzeitig entstanden entzündlich-ulceröse Läsionen am Duodenum. In mehreren Versuchsreihen wurden 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 (0,4 und 4,0 µg/KG), lineares Somatostatin (1,0 mg/KG) und 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 (4,0 µg/KG) + Somatostatin (1,0 mg/KG) während der Induktionsphase der Pankreatitis subkutan injiziert.

Im closed-loop entwickelte sich eine schwere Duodenitis, die in 40 % mit Ulcera duodeni verbunden war. 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 führte in einer Dosis von 4,0 µg/KG zu einer leichten Senkung der Inzidenz der Ulcera, während Somatostatin die Ratten vollkommen vor dem Auftreten von Ulcera duodeni und in vielen Fällen vor jeglichen pathologischen Veränderungen der Duodenalschleimhaut schützte. Ulcera duodeni wurden nach Gabe von 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 + Somatostatin ebenso häufig nachgewiesen wie in den Kontrollen.

Die Letalität der akuten hämorrhagischen Pankreatitis der Ratte wurde durch 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 signifikant herabgesetzt. Verstarben in den Kontrollgruppen 33 % der Tiere innerhalb von 24 Stunden, so überlebten alle Prostaglandin-behandelten Tiere. Somatostatin und Somatostatin + 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 beeinflußten die Letalität nicht. Sowohl die basalen als auch die im Verlauf der Pankreatitis erhöhten Amylaseaktivitäten im Serum wurden in gleichem Umfang durch Somatostatin und Somatostatin + 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 deutlich vermindert.

16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 veränderte die Amylaseaktivitäten dagegen in keiner der angewandten Dosierungen. Alle Therapien besaßen keinen Einfluß auf die Amylaseaktivitäten im Aszites. Histologisch entwickelte sich in allen Kontrolltieren eine akute hämorrhagische Pankreatitis. 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 bewirkte in einer Dosis von 4,0 µg/KG eine starke Reduktion der Blutungen, Nekrosen und Infiltrationen. Kleinere Blutungen traten lediglich im Caput auf, während alle anderen Pankreasbereiche nur eine interstitielle, ödematöse Pankreatitis aufwiesen. Somatostatin und seine gleichzeitige Gabe mit 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 übten keinen günstigen Einfluß auf den histologischen Schweregrad der Pankreatitis aus.

Diese Ergebnisse weisen am closed-loop-Modell eindrucksvoll nach, daß Somatostatin Ratten vollständig vor der Ausbildung von Ulcera duodeni schützen kann und 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 einen günstigen Effekt auf die Letalität und den morphologischen Schweregrad der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis der Ratte entfaltet. Die Zytoprotektion der Prostaglandine erstreckt sich somit auch auf autodigestive Pankreasnekrosen. Darüberhinaus wird eine gegenseitige, pharmakologische Hemmung der protektiven Wirkungen beider Gewebshormone beschrieben, die zur Abgrenzung des zellulären Mechanismus der Zytoprotektion einerseits und der exokrinen und hämodynamischen Wirkungen von Somatostatin und 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 andererseits beiträgt. Zudem kann gezeigt werden, daß Somatostatin nicht die Prostaglandin-induzierte Zytoprotektion vermittelt und Prostaglandin E_2 kein funktionelles Glied der protektiven Wirkungen des Somatostatins darstellt. Die beobachtete pharmakologische Wechselwirkung erscheint im Hinblick auf die klinische Anwendung von Prostaglandin E_2 bei gastroduodenalen Ulcera und Somatostatin bei Ulcusblutungen bedeutungsvoll.

6. Literaturverzeichnis

Acosta, J.M., Ledesma, C.L.: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N. Engl. J. Med., 290, 484-487, (1974)

Adler, G., Koch, A., Kern, H.F.: Effect of somatostatin on rat exocrine pancreatic secretory process in normal and diseased state. Zeitschrift für Gastroenterologie, 18, 418-426, (1980)

Aho, H.J., Kokensalo, S.M.L., Nevalainen, T.J.: Experimental pancreatitis in the rat. Sodium-taurocholate-induced acute hemorrhagic pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., 15, 411-416, (1980)

Aiken, J.W.: Effects of prostaglandin synthesis inhibitors on angiotensin tachyphylaxis in the isolated coeliac and mesenteric arteries of the rabbit. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 26, 217-227, (1974)

Alberti, K.G.M.M., Christensen, N.J., Christensen, S.E., Hansen, A.P., Iversen, J., Kundbaeck, K., Seyer-Hansen, K., Orskov, H.: Inhibition of insulin secretion by somatostatin. Lancet, II, 1299-1301, (1973)

Allen, J.E., Rasmussen, H.: Human red blood cells: Prostaglandin E 2, epinephrine and isoproterenol alter deformability. Science, 174, 512-514, (1971)

Amundsen, E.: Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. In: H., Sarles, M. Singer: Akute und chronische Pankreatitis, Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York, 57-72, (1978)

Amundsen, E., Ofstad, E., Hagen, P.O.: Experimental acute pancreatitis in dogs. I. Hypotensive effect induced by pancreatic exsudate. Scand. J. Gastroenterol., 3, 659-664, (1968)

Amundsen, E., Ofstad, E., Hagen, P.O.: Histamine release induced by synergistic action of kallikrein and phospholipase A., Arch. Int. Pharmacodyn., 178, 104-114, (1969)

Anderson, R.J., Berl, T., Mc Donald, K.M., Schrier, R.W.: Prostaglandins: Effects on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion. Kidney International, 10, 205-215, (1976)

Andersson, K.E., Andersson, R., Hedner, P., Persson, C.G.A.: Mechanical and metabolic effects of ß-receptor stimulators, the C-terminal octapeptide of cholecystokinin and prostaglandin E 2 on the isolated, depolarized sphincter of Oddi. Acta Physiol. Scand., 96, 495-499, (1976)

Arimura, A., Fishback, B.: Somatostatin: Regulation of secretion. Neuroendocrinology, 33, 246-256, (1981)

Arimura, A., Lundqvist, G., Rothman, J., Chang, R., Fernandez-Durango, R., Coy, D.H., Meyers, C., Schally, A.V.: Radioimmunoassay of somatostatin. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1139-1144, (1978)

Armstrong, J.M., Lattimer, N., Moncada, S., Vane, J.R.: Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin, 6-oxo-prostaglandin F 1α with those of prostaglandin E 2 in rats and rabbits. Br. J. Pharm., 62, 125-130, (1978)

Arnold, R., Lankisch, P.G.: Somatostatin and the gastrointestinal tract. Clinics in Gastroenterology, 9 (3), 733-753, (1980)

Aspinall, R.L., Cammarata, P.S.: Effect of prostaglandin E 2 on adjuvant arthritis. Nature (London), 224, 304-305, (1969)

Baggenstoss, A.H.: Pathology of pancreatitis. In: Gambill, E.E. (ed): Pancreatitis. C.V. Mosby Company, Saint Louis, 179-212, (1973)

Balibrea, J.L., Gomez, J., Aznar, J., Alemany, J.R., Ruiz, J., Fernandez, J.L., Campos, J.M., Barreno, P.G., Avila, L.: Effects of somatostatin on gastric mucosal histamine and serotonine content in restraint rats. Eur. Surg. Res., 11, 8-14, (1979)

Banks, P.A.: Pancreatitis. Plenum Medical Press, New York London, (1979)

Bartholomew, C.: Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. Br. Med. J., 1, 660, (1970)

Barzilai, A., Schiessel, R., Kivilaakso, E., Mattews, J.B., Thischer, C.A., Bartzokis, G., Silen, W.: Effect of 16,16-dimethyl-PGE_2 on ulceration of isolated amphibian gastric mucosa. Gastroenterology, 78, 1508-1512, (1980)

Baudin, H., Galand, N., Boeynaems, J.M.: In vitro stimulation of prostaglandin synthesis in the rat pancreas by carbamylcholine, caerulein and secretin. Prostaglandins, 22, 35-52, (1981)

Becker, R.H.A., Scholtholt, J., Schölkens, B.A., Jung, W., Speth, O.: A microsphere study on the effects of somatostatin and secretin on regional blood flow in anesthetized dogs. Reg. Peptides, 4, 341-351, (1982)

Becker, V.: Bauchspeicheldrüse. Inselapparat ausgenommen. In: W., Doerr, G., Seifert, E., Uehlinger (ed): Spezielle pathologische Anatomie, Bd VI, Springer, Berlin Heidelberg New York, (1973)

Becker, V.: Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. World J. Surg., 5, 303-313, (1981a)

Becker, V.: Akute Pankreatitis. Zeitschrift Gastroenterologie, 19, 203-211, (1981b)

Belber, J.: Endoscopic examination of the duodenal bulb. Gastroenterology, 61, 55-61, (1971)

Bennet, A., Eley, K.G., Scholes, G.B.: Effects of prostaglandin E 1 and E 2 on human, guinea pig and rat isolated small intestine. Br. J. Pharm., 34, 639-647, (1968a)

Bennet, A., Murray, J.G., Wyllie, J.H.: Occurence of prostaglandin E 2 in the human stomach and a study of its effects on human isolated gastric muscle. Br. J. Pharmacol. Chemotherapy, 32, 339-349, (1968b)

Benoit, R., Böhlen, P., Ling, N., Briskin, A., Esch, F., Brazeau, P., Ying, S.Y., Guillemin, R.: Presence of somatostatin-28 (1-12) in hypothalamus and pancreas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 917-921, (1982)

Berelowitz, M., Hudson, A., Pimstone, B., Kronheim, S., Bennett, G.: Subcellular Localization of growth hormone release inhibiting hormone in rat hypothalamus, cerebral cortex, striatum and thalamus. J. Neurochem., 31, 751-753 (1978)

Bergström, S., Ryhage, R., Samuelsson, B., Sjövall, J.: The structure of prostaglandin E, F 1 and F 2. Acta Chem. Scand., 16, 501-502, (1962)

Bernard, C.: Memoire sur le pancreas et sur le role du suc pancreatique dans les phenomenes digestifs, particulierement dans la digestion des matieres grasses neutres. J.B., Bailliere, Paris, 1856

Berry, A.R., Millar, A.M., Taylor, T.V.: Pancreatic blood flow in experimental acute pancreatitis. Dig. Dis. Sci., 27, 444-448, (1982)

Bertaccini, G., Impicciatore, M., De Caro, G.: Action of caerulein and related substances on the pyloric sphincter of the anesthetized rat. Eur. J. Pharmacol., 22, 320-324, (1973)

Bethge, N., Diel, F., Rösick, H., Holz, J., Thomsen, P.D., Quabbe, H.J.: Half disappearence time of synthetic somatostatin in man by radioreceptorassay and radioimmunoassay (RIA). J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 18, 734, (1980)

Bethge, N., Diel, F., Usadel, K.H.: Somatostatin - A regulatory peptide of clinical importance. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 20, 603-613, (1982)

Bickel, M., Kauffman, G.L.Jr.: Gastric gel mucus thickness: Effect of distention, 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 and carbenoxolone. Gastroenterology, 80, 770-775, (1981)

Bloom, S.R., Polak, J.M.: Gut hormones an overview. In: Bloom, S.R. (ed): Gut hormones. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, 3-19, (1978)

Böhlen, P., Brazeau, P., Benoit, R., Ling, N., Esch, F., Guillemin, R.: Isolation and amino acid composition of two somatostatin-like peptides from ovine hypothalamus: Somatostatin-28 and somatostatin-25. Biochem. Biophys. Res. Commun., 96, 725-734, (1980)

Bolton, J.P., Palmer, D., Cohen, M.M.: Effect of the E 2 prostaglandins on gastric mucus production in rats. Surg. Forum, 27, 402-403, (1976)

Bonta, I.L., Parnham, M.J.: Time-dependent stimulatory and inhibitory effects of prostaglandin E 1 on exsudative and tissue components of granulomatous inflammation in rats. Br. J. Pharm., 65, 465-472, (1979)

Bordalo, O.R., Noronha, M., Greenstein, R., Dreiling, D.A.: Morphologic evidence of cytolytic damage to the pancreatic parenchyma in alcoholics. Am. J. Gastroenterol., 71, 424-428, (1979)

Bosshard, A., Pansu, D., Chaycialle, J.A., Reinberg, A.: Effect of fasting and somatostatin administration on circadian rhythms of jejunal cell renewal and plasma gastrin levels in rats. Digestion, 23, 245-252, (1982)

Bourke, J.B., Giggs, J.A., Ebdon, D.S.: Variations in the incidence and the spatial distribution of patients with primary acute pancreatitis in Nottingham 1969-1976. Gut, 20, 366-371, (1979)

Bourry, J., Demol, P., Sarles, H.: Interaction de la dimethyl prostaglandine E 2 et de l'ethanol sur la secretion pancreatique du rat. Cand. J. Physiol. Pharmacol., 57, 152-156, (1979)

Boyd, S.C., Sasame, H.A., Boyd, M.R.: Gastric glutathione depletion and acute ulcerogenesis by diethylmaleate given subcutaneously to rats. Life Science, 28, 2982-2999, (1981)

Brackett, K.A., Crocket, A., Joffe, S.N.: Earliest ultrastructural features of acute pancreatitis. Newsletter-National Pancreatic Cancer Project, 6 (2), 12, (1981)

Brackett, K.A., Crocket, A., Joffe, S.N.: Ultrastructure of early development of acute pancreatitis in the rat. Dig. Dis. Sci., 28, 74-83, (1983)

Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., Guillemin, R.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 179, 77-79, (1973)

Brazeau, P., Rivier, J., Vale, W., Guillemin, R.: Inhibition of growth hormone secretion in the rat by synthetic somatostatin. Endocrinology, 94, 184-187, (1974a)

Brazeau, P., Vale, W., Rivier, J., Guillemin, R.: Biological potency of synthetic somatostatin in the oxidized and reduced form on inhibition of secretion of growth hormone. Life Science, 15, 351-357, (1974b)

Brazeau, P., Ling, N., Esch, F., Böhlen, P., Benoit, R., Guillemin, R.: High biological activity of the synthetic replicates of somatostatin-28 and somatostatin-25. Reg. Peptides, 1, 255-264, (1981)

Brown, M., Vale, W.: Growth hormone release in the rat: Effects of somatostatin and thyrotropin releasing factor. Endocrinology, 97, 1151-56, (1975)

Brown, M., Rivier, J., Vale, W.: Somatostatin 28 selective action on the pancreatic ß-cell and brain. Endocrinology, 108, 2391-2393, (1981)

Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Guillemin, R.: Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 684-688, (1973)

Burr, I.M., Sharp, R.: Effects of prostaglandin E 1 and of epinephrine on the dynamics of insulin release in vitro. Endocrinology, 94, 835-839, (1974)

Byrne, J.J., Reilly, P.S., Toutounghi, F.M.: Regurgitation in experimental pancreatitis. Ann. Surg., 159, 27-31, (1964)

Cameron, J.L., Zuidema, G.D., Margolis, S.: A pathogenesis for alcoholic pancreatitis. Surgery, 77, 754-763, (1975)

Cameron, J.L., Mehigan, D., Zuidema, G.D.: Evaluation of atropine in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 148, 206-208, (1979)

Carlson, L.A.: Prostaglandins: Effects on the cardiovascular system in normal man and their use in peripherial vascular disease. V. Int. Conference on Prostaglandins, Florence May 18-21, 1982, Abstract Book, In: Adv. in Prostaglandin, Thromboxane and Leucotriene Res., Raven Press, (in press) (1982)

Carsten, M.E., Miller, J.D.: Effects of prostaglandin and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. Hypothesis for ionophoretic action of prostaglandin. J. Biol. Chem., 252, 1576-1581, (1977)

Carter, R.F., Bitar, K.N., Zfass, A.M., Makhlouf, G.: Inhibition of VIP-stimulated intestinal secretion and cyclic AMP production by somatostatin in the rat. Gastroenterology, 74, 726-730, (1978)

Chapnick, B.M., Feigen, L.P., Hyman, A.L., Kadowitz, P.J.: Differential effects of prostaglandins in the mesenteric vascular. Am. J. Physiol., 235, H326-H332, (1978)

Chaudhury, T.K., Jacobson, E.D.: Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. Gastroenterology, 74, 59-69, (1978)

Chaudhury, T.K., Robert, A.: Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate. Dig. Dis. Sci., 25, 830-836, (1980)

Chauvelot, L., Heisler, S., Huot, J., Gagnon, D.: Prostaglandins and enzyme secretion from dispersed rat pancreatic acinar cells. Life Science, 25, 913-920, (1979)

Chayvialle, J.A.P., Descos, F., Bernard, C., Martin, A., Barbe, C., Partensky, C.: Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastrointestinal disease. Gastroenterology, 75, 13-19, (1978)

Cheli, R., Aste, H.: Duodenitis. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, (1976)

Chen, M., Robertson, R.P.: Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on human insulin secretion and carbohydrate tolerance. Prostaglandins, 18, 557-567, (1979)

Cherrington, A., Caldwell, M., Dietz, M., Exton, J.H., Crofford, O.B.: The effect of somatostatin on glucose uptake and production by rat tissue in vitro. Diabetes, 26, 740-748, (1977)

Chetty, J., Gilmour, H.M., Taylor, T.V.: Experimental acute pancreatitis in the rat - a new model. Gut, 21, 115-117, (1980)

Chiari, H.: Über die sogenannte Fettnekrose. Prag. Med. Wschr., 8, 285, (1883)

Chiarra, K., Arimura, A., Chiarra, M., Schally, A.V.: Studies on the mechanism of growth hormone and thyreotropin responses to somatostatin antiserum in anesthetized rats. Endocrinology, 103, 1916-1923, (1978)

Christensen, S.E., Prange-Hansen, A., Lundbaeck, K., Orskov, H., Seyer-Hansen, K.: Somatostatin as a tool in studies of basal carbohydrate and lipid metabolism in man: Modification of glucagon and insulin release. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 34, 321-325, (1974)

Claessen, H.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Köln, (1842)

Classen, M., Koch, H., Demling, L.: Duodenitis: Significance and frequency. In: Z., Maratka, R., Ottenjann (ed): Inflammation in gut. Bibliotheca Gastroenterologica, Vol. 9, Karger, Basel München Paris New York, 48-69, (1970a)

Classen, M., Koch, H., Deyle, P., Weidenhiller, S., Demling, L.: Wirkung von Prostaglandin E 1 auf die basale Magensekretion des Menschen. Klin. Wschr., 48, 876-878, (1970b)

Clift, S., Meiners, D., Kaminski, D.L.: Effect of topical 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on intragastric pH in acutely ill patients. J. Surg. Res., 32, 382-389, (1982)

Cohen, M.M.: Prostaglandin E 2 prevents gastric mucosal barrier damage. Gastroenterology, 68, 876, (1975)

Cohen, M.M., Cheung, G., Lyster, D.M.: Prevention of aspirin-induced faecal blood loss by prostaglandin E 2. Gut, 21, 602-606, (1980)

Coimbatore, B., Patel, S., Patel, Y.C.: Somatostatin receptors: Identification and characterization in rat brain membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 3930-3934, (1981)

Copenhagen Pancreatitis Study Group: Copenhagen pancreatitis study - an interim report from a prospective epidemiological multicentre study. Scand. J. Gastroenterol., 16, 305-312, (1981)

Cotton, P.B., Rosenberg, M.T., Waldram, R.P.L., Axon, A.T.R.: Early endoscopy of oesophagus, stomach and duodenal bulb in patients with haematemesis and melaena. Br. Med. J., 2, 505-509, (1973)

Creutzfeldt, W., Arnold, R.: Somatostatin and the stomach: Exocrine and endocrine aspects. Metabolism, 27 (Suppl. 1), 1309-1317, (1978)

Creutzfeldt, W., Lankisch, P.: Intensive medical treatment of severe acute pancreatitis. World J. Surg., 5, 341-350, (1981)

Creutzfeldt, W., Lankisch, P.G., Fölsch, U.R.: Hemmung der sekretin- und cholezystokinin-pankreaozymininduzierten Saft- und Enzymsekretion des Pankreas und der Gallenblasenkontraktion beim Menschen durch Somatostatin. Dtsch. Med. Wschr., 100, 1135-1138, (1975)

Dammann, H.G., Müller, P., Kather, H., Simon, B.: 16,16-Dimethyl-Prostaglandin E 2 Säurehemmung und Schleimhautschutz beim Menschen. Drug Res., 32, 550-552, (1982)

Dancygier, H., Klein, U., Hübner, K., Classen, M.: Somatostatin-immunoreactive cells in the extrahepatic bile ducts: an immunocytochemical study in the pig and man. Acta endocr., 102 (Suppl. 253), 108, (1983)

Darle, N., Ekholm, R., Eklund, Y.: Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long-term intake of ethanol. Gastroenterology, 58, 62-72, (1970)

Daumerie, C., Henquin, J.: Somatostatin and the intestinal transport of glucose and other nutrients in the anaesthetized rat. Gut, 23, 140-145, (1982)

Debas, H.T., Haucock, R.J., Soon-Shiong, P., Smythe, H.A., Cassim, M.M.: Glucagon therapy in acute pancreatitis, prospective randomized double-blind study. Can. J. Surg., 23, 578-580, (1980)

Dharmsathaphorn, K., Sherwin, R.S., Dobbins, J.W.: Somatostatin inhibits fluid secretion in the rat jejunum. Gastroenterology, 78, 1554-1558, (1980a)

Dharmsathaphorn, K., Sherwin, R.S., Catalana, S., Jaffe, B., Dobbins, J.: Somatostatin inhibits diarrhea in the carcinoid syndrome. Ann Int. Med., 92, 68-69, (1980b)

Diel, F., Tönnies, G., Bethge, N.: Somatostatin and rat mast cell activity. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981)

Dilwari, J.B., Newman, A., Poleo, J., Misiewicz, J.J.: Response of the human cardiac sphincter to circulating prostaglandins F 2α and E 2 and to anti-inflammatory drugs. Gut, 16, 137-143, (1975)

Di Pasquale, G., Rassaert, C., Righter, R., Welaj, P., Tripp, L.: Influence of PGE 2 and PGF 2α on the inflammatory process. Prostaglandins, 3, 741-757, (1973)

Di Rosa, M., Giroud, J.P., Willoughby, D.A.: Studies of the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J. Pathol., 104, 15-29, (1971)

Dodi, G., Santoro, M.D., Jaffe, B.M.: Effect of a synthetic analog of PGE 2 on exocrine and endocrine pancreatic function in the rat. Surgery, 83, 206-213, (1978)

Doerr, W.: Fermententgleisung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen. Ärztl. Wschr., 8, 681, (1953)

Doerr, W., Becker, V.: Bauchspeicheldrüse. In: P., Cohrs, R., Jaffe, H., Meesen (ed): Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. I, Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, (1958)

Doertenbach, J.G., Hottenrott, C., Seufert, R.M., Schwedes, U., Usadel, K.H., Encke, A.: Influence of somatostatin on splanchnic microcirculation in the dog - a study with radioactive microspheres.2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981)

Domschke, S., Debinski, A., Domschke, W.: Partial prevention of ethanol damage of human gastroduodenal mucosa by prostaglandin E 2 in vitro. Scand. J. Gastroenterol., 18 113-116, (1983)

Dorflinger, L.J.: Evidence for the role of Ca^{++} in the acute effect of PGF 2α on LH-stimulated adenylcyclase activity. Biol. Reprod., 18, 62 A, (1978)

Dozois, R.R., Kim, J.K., Dousa, T.P.: Interaction of prostaglandins with canine gastric mucosal adenylate cyclase-cyclic AMP system. Am. J. Physiol., 235, E546-E551, (1978)

Dürr, G.H.K.: Acute pancreatitis. In: H., Howat, H., Sarles (ed): The exocrine pancreas. Saunders, London Philadelphia Toronto, 352-401, (1979)

Dürr, G.H.K., Bode, J.C.: Klinik der akuten Pankreatitis. In: H., Sarles, M., Singer: Akute und chronische Pankreatitis. Verlag G. Witzstrock, BadenBaden Köln New York, 97-109, (1978)

Dürr, G.H.K., Maroske, D., Zedler, O., Bode, J.C.: Glucagon therapy in acute pancreatitis. Report of a double-blind trial. Gut, 19, 175-179, (1978)

Ekelund, K., Johansson, C., Nylander, B.: Effects of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on food stimulated pancreatic secretion and output of bile in man. Scand. J. Gastroenterol., 12, 457-460, (1977)

Eley, K.G., Bennet, A., Stockley, H.L.: The effects of prostaglandin E 1, E 2, F 1 and F 2α on guinea pig ileal and colonic peristalsis. J. Pharm. Pharmacol., 29, 276-280, (1977)

Ensinck, J.W., Laschansky, E.C., Kanter, R.A., Fujimoto, W.Y., Korker, D.J., Goodner, C.J.: Somatostatin biosynthesis and release in the hypothalamus and pancreas of the rat. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1207-1210, (1978)

Ertran, A., Taminato, T., Akdamar, K., Ryan, J., Agrawel, N.W., Schally, A.V., Arimura, A.: Immunoreactive somatostatin in human pancreatic secretion. J. Clin. Endo. Metabol., 52, 589-591, (1981)

von Euler, U.S.: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher akzessorischer Geschlechtsdrüsen. Arch. Pharmakol., 175, 78-84, (1934)

von Euler, U.S.: Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. Klin. Wschr., 14, 1182-1183, (1935)

Evander, A., Hederström, E., Hultberg, B., Ihse, I.: Exocrine pancreatic secretion in acute experimental pancreatitis. Digestion, 24, 159-167, (1982)

Fabiano- de Bruno, L., Karabatas, L., Cresto, J.C., Aparicio, M., Basabe, J.C.: A comparative study of two insulin secretion inhibitors: Somatostatin and diazoxide. Horm. Metab. Res., 14, 351-356, (1982)

Falkmer, S., Elde, R.P., Hellerström, C., Peterson, B.: Phylogenetic aspects of somatostatin in the gastroentero-pancreatic (GEP) endocrine system. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1193-1196, (1978)

Fehm, H.L., Voigt, K.H., Lang, R., Beinert, K.E., Raptis, S., Pfeiffer, E.: Somatostatin: A potent inhibitor of ACTH-hypersecretion in adrenal insufficiency. Klin. Wschr., 54, 173-175, (1976)

Ferreira, S.H., Nakamura, M.: Prostaglandin hyperalgesia a cAMP/Ca^{++} dependent process. Prostaglandins, 18, 179-180, (1979)

Ferrie, M.M., O'Hare, R., Joffee, S.N.: Acute and chronic pancreatitis in the rat caused by a closed duodenal loop. Digestion, 18, 280-285, (1978)

Fitz, R.H.: Acute pancreatitis: A consideration of pancreatic hemorrhagic suppurative and gangenous pancreatitis and disseminated fat necrosis. Boston Med. Surg. J., 120, 181-187, (1899)

Flemström, G., Garner, A.: Gastroduodenal HCO_3^- transport: Characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. Am. J. Physiol., 242, G183-G193, (1982)

Flesher, B., Bennet, A.: Responses of human, guinea pig and rat colonic circular muscle to prostaglandin. J. Lab. Clin. Med., 74, 872-873, (1969)

Floyd, J.C., Fajans, S.S., Pek, S., Chance, R.E.: A newly recognized pancreatic polypeptide: Plasma levels in health and disease. Rec. Prog. Horm. Res., 33, 519-570, (1977)

Flower, R.J., Blackwell, G.J.: The importance of phospholipase A 2 in prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmacol., 25, 285-291, (1976)

Fölsch, U.R., Lankisch, P.G., Creutzfeldt, W.: Effect of somatostatin on basal and stimulated pancreatic secretion in the rat. Digestion, 17, 194-203, (1978)

Ford-Hutchinson, A.W., Bray, M.A., Doig, M.V., Shipley, M.E.: Leucotriene B 4 a potent chemotactic and aggregating substance released from polymorphonuclear leucocytes. Nature (London), 286, 264-265, (1980)

Friedreich, N.: Diseases of the pancreas. In: H., von Ziemsen (ed): Cyclopaedia of the practice of medicine. Vol. 8, William Wood and Company, New York, 551-630, (1878)

Fülgraff, G., Brandenbusch, G., Heintze, K., Meiforth, A.: Renal effects of the prostaglandins A 1 and E 2 in hydrated and hydropenic dogs.Experientia, 31, 65-66, (1975)

Fung, W.P., Karim, S.M.M.: Effect of prostaglandin E 2 on the healing of gastric ulcers: A double-blind endoscopic trial. Aust. N.Z. J. Med., 6, 121-122, (1976)

Furness, J.B., Costa, M.: Actions of somatostatin on excitatory and inhibitory nerves in the intestine. Eur. J. Pharmacol., 56, 69-74, (1979)

Gelzayd, E.A., Gelfand, D.W.: Hemorrhagic duodenitis: A significant cause of gastrointestinal bleeding. Gastrointestinal Endoscopy, 20, 59, (1973)

Geokas, M.C., Rinderknecht, H., Swanson, V., Haverback, B.J.: The role of elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in man. Lab. Invest., 19, 235-239, (1968)

Gerber, J.G., Nies, A.S.: The hemodynamic effects of prostaglandins in the rat. Evidence for important species variation in renovascular response. Circulation Research, 44, 406-410, (1979)

Gerich, J.E., Lorenzi, M., Schneider, V., Karam, J.H., Rivier, J., Guillemin, R., Forsham, P.H.: Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in human diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 291, 544-547, (1974)

Gerkens, J.F., Gerber, J.G., Shand, D.G., Branch, R.A.: Effect of PGI 2, PGE 2 and 6-keto-PGF 1α on canine gastric blood flow and acid secretion. Prostaglandins, 16, 815-823, (1978)

Giugliano, D., Torella, R., Sgambato, S., D'Onofrio, F.: Effects of ß-adrenergic inhibition and somatostatin on plasma glucose, free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone responses to prostaglandin E 1 in man. J. Clin. Endo. Metab., 48, 302-308, (1979)

Glazer, G., Bennet, A.: Prostaglandin release in canine acute hemorrhagic pancreatitis. Gut, 17, 22-26, (1976)

Gleen, E.M., Rohloff, N.: Antiarthritic and anti-inflammatory effects of certain prostaglandins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 290-294, (1972)

Goebell, H., Ammann, R., Herfarth, C., Horn, J., Hotz, J., Knoblauch, M., Schmid, M., Jaeger, M., Akovbiantz, A., Linder, E., Abt, K., Nüsch, E., Barth, E.: A double-blind trial of synthetic salmon calcitonin in the treatment of acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., 14, 881-889, (1979)

Goldblatt, M.W.: A depressor substance in seminal fluid. J. Soc. Chem. Ind. (London), 52, 1056-1057, (1933)

Goldstein, I.M., Cala, D., Radin, A., Kaplan, H.B., Horn, J., Ranson, J.: Evidence of complement catabolism in acute pancreatitis. Am. J. Med. Sci., 275, 257-264, (1978)

Gordon, J.L., Mac Intyre, D.E.: Stimulation of platelets by bis-enoic prostaglandins. Br. J. Pharmacol., 58, 298P-299P, (1976)

Gots, R.E., Formal, S.B., Gianella, R.A.: Indomethacin inhibition of Salmonella typhimurium, Shigella flexneri and cholera-mediated rabbit ileal secretion. J. Infect. Dis., 130, 280-284, (1974)

Greven, J.: Prostaglandine. I. Biochemische Grundlagen und physiologische Bedeutung. Med. Klin., 74, 591-596, (1979)

Grodzinska, L., Grylewski, R.J.: Angiotensin-induced release of prostacyclin from perfused organs. Pharmacol. Res. Commun., 12, 339-347, (1980)

Grotjan, H.E.Jr., Heindal, J.J., Steinberger, E.: Prostaglandin inhibition of testosterone production induced by luteinizing hormone, dibutyryl cyclic AMP or 3-isobutyl-methyl-xanthin in dispersed rat testicular interstitial cells. Steroids, 32, 307-322, (1978)

Groves, W.G., Schlosser, J.H., Mead, F.D.: Acid hypersecretion and duodenal ulcers produced by cysteamine in rats. Res. Commun. in Chem. Pathol. and Pharmacol., 9, 523-534, (1974)

Guillemin, R.: Somatostatin inhibits the release of acetylcholine induced electrically in the myenteric plexus. Endocrinology, 99, 1653, (1976)

Gülzow, M., Fiedler, E.: Zur Äthionin-Pankreatitis der Ratte. Dtsch. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 20, 18, (1960)

Guth, P.H., Aures, D., Paulsen, G.: Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine and probanthine. Gastroenterology, 76, 88-93, (1979)

Hall, R., Schally, A.V., Evered, D., Rastin, A.J., Mortimer, C.H., Tunbridge, W.M.G., Besser, G.M., Coy, D.H., Goldie, D.J., Mc Neilly, A.S., Pheneros, C., Weightman, D.: Actions of growth hormone-release-inhibiting hormone in healthy men and acromegaly. Lancet, II, 581-584, (1973)

Hall, R., Snow, M., Scaulon, M., Mora, B., Gomez-Pan, A.: Pituitary effects of somatostatin. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1257-1267, (1978)

Hamamdzic, M., Malik, K.U.: Prostaglandins in adrenergic transmission of isolated perfused rat pancreas. Am. J. Physiol., 232, E201-E209, (1977)

Hamberg, M., Samuelsson, B.: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 899-903, (1973)

Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B.: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 2994-2998, (1975)

Hammarström, S., Hamberg, M., Samuelsson, B: Increased concentrations of non-esterified arachidonic and 12C-hydroxy 5,8,10,14-eicosatetraenoic acid, prostaglandin E 2 and prostaglandin F 2α in epidermis of psoriasis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 5130-5134, (1975)

Hansen, H.S.: 15-Hydroxyprostaglandin-dehydrogenase. Prostaglandins, 12, 647-679, (1976)

Hardcastle, J., Hardcastle, P.T., Redfern, J.S.: The effect of prostacyclin on intestinal ion transport in the rat. Life Science, 26, 123-131, (1980)

Hargis, G.K., Williams, G.A., Reynolds, W.A., Chertoo, B.S., Kukreja, S.C., Bowser, E.N., Henderson, W.J.: Effect of somatostatin on parathyroid hormone and calcitonin secretion. Endocrinology, 102, 745-750, (1978)

Harris, R.H., Ramwell, P.W., Gilmer, P.J.: Cellular mechanism of prostaglandin action. Ann. Rev. Physiol., 41, 653-668, (1979)

Hart, S.L.: The actions of prostaglandin E 2 and F 2α on human foetal intestine. Br. J. Pharmacol., 50, 159-160, (1974)

Hasan, M., Sircus, W., Ferguson, A.: Duodenal mucosal architecture in non-specific and ulcer-associated duodenitis. Gut, 22, 637-641, (1981)

Hawkins, H.J., Smith, J.B., Nicolaou, K.C., Eling, T.E.: Studies of the mechanism involved in the fate of prostacyclin (PGI 2) and 6-keto-PGF 1α in the pulmonary circulation. Prostaglandins, 16, 871-884, (1978)

Hedqvist, P.: Studies on the effect of prostaglandin E 1 and E 2 on the sympathetic neuromuscular transmission in some animal tissue. Acta Physiol. Scand., 345 (Suppl), 1-40, (1970)

Hedqvist, P.: Basic mechanisms of prostaglandin action on autonomic neurotransmission. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 259-279, (1977)

Henney, C.S., Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M.: The role of cyclic AMP in the specific cytolytic activity of lymphocytes. J. Immunol., 108, 1526-1534, (1972)

Hild, P., Stoyanov, M., Dobroschke, J., Aigner, K.: La somatostatine dans le traitement medical des fistules du pancreas et de l'intestine grele. La Semaine des Hopitaux, 58, 2195-2198, (1982)

Hildebrand: Über Experimente am Pankreas zur Erzeugung von Fettgewebsnekrosen. Zbl. Chir., 22, 297, (1895)

Holladay, L.A., Puett, D.: Somatostatin conformation: Evidence for a stable intramolecular structure from circular dichroism, diffusion and sedimentation equilibrium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73, 1199-1202, (1976)

Holladay, L.A., Rivier, J., Puett, D.: Conformational studies on somatostatin and analogs. Biochemistry, 16, 4895-4900 (1977)

Horn, J.K., Ranson, J.H.C., Goldstein, I.M., Weissler, J., Curatola, D., Taylor, R., Perez, D.: Evidence of complement catabolism in experimental acute pancreatitis. Am. J. Pathol., 101, 205-215, (1980)

Horn, J., Ranson, J.H.C., Ong, R., Poulis, D., Perez, D., Goldstein, I.M.: Complement catabolism and chemotaxis in acute pancreatitis. J. Surg. Res., 32, 569-575, (1982)

Hotz, J., Goebell, H.: Ätiologie der akuten Pankreatitis. In: H., Sarles, M., Singer: Akute und chronische Pankreatitis. Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden Köln New York, 11-28, (1978)

Hotz, J., Zwicker, M., Minne, H., Ziegler, R.: Pancreatic enzyme secretion in the conscious rat. Pflügers Arch., 353, 171-189, (1975)

Imrie, C.W., Benjamin, I.S., Ferguson, J.C., Mc Kay, A.J., Mackenzie, I., O'Neil, J., Blumgart, L.H.: A single-centre double-blind trial of trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br. J. Surg., 65, 337-341, (1978)

Ipp, E., Dobbs, R.E., Harris, V., Arimura, A., Vale, W., Unger, R.H.: The effect of gastrin, gastric inhibitory polypeptide, secretin and the octapeptide of cholezystokinin upon immunoreactive somatostatin release by the perfused canine pancreas. J. Clin. Invest., 60, 1216-1219, (1977)

Ippoliti, A.F., Isenberg, J.I., Hagie, L.: Effect of oral and intravenous 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 in duodenal ulcer and Zollinger-Ellison syndrome patients. Gastroenterology, 80, 55-59, (1981)

Ito, S., Yamada, Y., Iwanaga, T., Shibata, A.: Presence of somatostatin-28-like immunoreactivity in the human pancreas. Life Science, 30, 1707-1711, (1982)

Jacobs, M.L., Daggett, W.M., Civetta, J.M., Vasu, M.A., Lawson, D.W., Warshaw, A.L., Nardi, G.C., Bartlett, M.K.: Acute pancreatitis: Analysis of factors influencing survival. Ann. Surg., 185, 43-51, (1977)

Johansson, C., Aly, A.: Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. Eur. J. Clin. Invest., 12, 37-39, (1982)

Johansson, C., Ekelund, K.: Effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on the integrated response to a meal. In: H.L., Duthie (ed): Gastrointestinal motility in health and disease. University Park Press, Baltimore, 195-204, (1977)

Johansson, C., Kollberg, B.: Dosedependent stimulatory properties of intragastrically administered E 2 prostaglandins on gastric mucus output. Eur. J. Clin. Invest., 9, 229-232, (1979)

Johansson, C., Kollberg, B., Nordemar, R., Samuelsson, K., Bergström, S.: Protective treatment of prostaglandin E 2 in the gastrointestinal tract during indomethacin treatment of rheumatic patients. Gastroenterology, 78, 479-483, (1980)

Johansson, C., Aly, A., Kollberg, B., Rubio, C., Erikainen, T., Helander, H.F.: Oral E 2 prostaglandins stimulate growth of the rat stomach, small intestine and colon. V. Int. Conference on Prostaglandins, Florence May 18-21 1982, Abstract Book, In: Adv. in Prostaglandin, Thromboxane and Leucotriene Res., Raven Press, (in press) (1982)

Johnstone, M.G., Hay, J.B., Movat, H.Z.: The distribution of prostaglandins in afferent and efferent lymph from inflammatory sites. Am. J. Pathol., 99, 695-713, (1980)

Joffe, S.N., Lee, F.D., Blumgart, L.H.: Duodenitis. In: H.F. R., Schiller (ed): Endoscopy. Clinics in Gastroenterology, 7 (3), 635-650, (1978)

Karim, S.M.M., Carter, D.C., Bhana, D., Ganesan, P.A.: Effect of orally administered prostaglandin E 2 and its 15-methyl analogues on gastric secretion. Br. Med. J., 1, 143-146, (1973)

Karim, S.M.M., Adalkan, P.G., Kottegoda, S.R.: Prostaglandins and human respiratory tract smooth muscle: Structure activity relationship. IV. Int. Conference on Prostaglandins, Washington D.C. May 27-31 1979, (1979)

Kastin, S.C., Coy, D.H., Jacquet, Y., Schally, A.V., Plotnikoff, N.P.: CNS effects of somatostatin. Metabolism, 27, Suppl 1, 1247-1252, (1978)

Katz, A.: Hemorrhagic duodenitis in myocardial infarction. Ann. Int. Med., 51, 212, (1959)

Kayasseh, L., Gyr, K., Keller, U., Stalder, G.A., Wall, W.: Somatostatin and cimetidine in peptic-ulcer hemmorrhage: A randomized contolled trial. Lancet, I, 844, (1980)

Keller, U., Sonneberg, G.E., Kayasseh, L., Gyr, K., Perruchoud, A.: Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchblutung beim Menschen. Schweiz. Med. Wschr., 109, 595-596, (1979)

Kelly, T.R.: Gallstone pancreatitis pathophysiology. Surgery, 80, 488-492, (1976)

Kimberg, D.V., Field, M., Johnson, J., Henderson, A., Gerhon, E.: Stimulation of intestinal mucosal adenyl cyclase by cholera enterotoxin and prostaglandins. J. Clin. Invest., 50, 1218-1230, (1971)

King, J.A., Millar, R.P.: Phylogenetic and anatomical distribution of somatostatin in vertebrates. Endocrinology, 105 1322-1329, (1979)

Klempa, I., Schwedes, U., Encke, A., Usadel, K.H.: Somatostatin therapy in pancreatic surgery. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981)

Knight, M.J., Ballinger, W.F.: Pathophysiology, progression and treatment of acute pancreatitis. In: Practice of surgery, Bd. II, Mosby, St. Louis, (1975)

Kolb, W.P., Haxby, J.A., Arroyave, C.M., Müller-Eberhard, H.J.: The membrane attack mechanism of complement. Reversible interactions among the five native components in free solution. J. Exp. Med., 138, 428-437, (1973)

Kollberg, B., Slezak, P.: The effect of prostaglandin E 2 on duodenal ulcer healing. Prostaglandins, 24, 527-536, (1982)

Konturek, S.J., Kwiecien, N., Swierczek, J., Oleksy, J., Sito, E., Robert, A.: Comparison of methylated prostaglandin E 2 analogues given orally in the inhibition of gastric responses to pentagastrin and peptone meal in man. Gastroenterology, 70, 683-687, (1976)

Konturek, S.J., Kwiecien, N., Swierczek, J., Oleksy, J.: Effect of methylated PGE 2 analogs given orally on pancreatic response to secretin in man. Am. J. Dig. Dis., 22, 16-19, (1977a)

Konturek, S.J., Radecki, T., Pucher, A., Coy, D.H., Schally, A.V.: Effect of somatostatin on gastrointestinal secretions and peptic ulcer formation in cats. Scand. J. Gastroenterol., 12, 379-383, (1977b)

Konturek, S.J., Obtulowicz, W., Sito, E., Oleksy, J., Wilkon, S., Kiec-Dembinska, A.: Distribution of prostaglandins in gastric and duodenal mucosa of healthy subjects and duodenal ulcer patients: Effects of aspirin and paracetamol. Gut, 22, 283-289, (1981)

Konturek, S.J., Brzozowski, T., Piastucki, I., Radecki, T., Szabo, S.: Role of endogenous prostaglandins in gastric cytoprotection induced by agents altering mucosal content of sulfhydryl-compounds. V. Int. Conference on Prostaglandins, Florence May 18-21 1982, Abstract Book, In: Adv. in Prostaglandin, Thromboxane and Leucotriene Res., Raven Press, (in press) (1982a)

Konturek, S.J., Thor, P., Pawlik, W.: Role of prostaglandins in the control of intestinal motility and metabolism. V. Int. Conference on Prostaglandins, Florence May 18-21 1982, Abstract Book, In: Adv. in Prostaglandin, Thromboxane and Leucotriene Res., Raven Press, (in press) (1982b)

Konturek, S.J., Kwiecien, N., Obtulowicz, W., Polanski, M., Kopp, B., Oleksy, J.: Comparison of prostaglandin E 2 and ranitidine in prevention of gastric bleeding by aspirin in man. Gut, 24, 89-93, (1983)

Koop, H., Behrens, I., Bothe, E., Koschwitz, H., Mc Intosh, C.H.S., Pederson, R.A., Arnold, R., Creutzfeldt, W.: Adrenergic control of rat gastric somatostatin and gastrin release. Scand. J. Gastroenterol., 18, 65-71, (1983)

Korn, J.H., Halushka, P.V., Le Roy, E.C.: Suppression of growth hormone and the phenotype expression of fibroblasts by peripherial blood mononuclear cell supernatants: A role for prostaglandins. Arthritis Rheum., 21, 571, (1978)

Korn, J.H., Halushka, P.V., Le Roy, E.C.: Mononuclear cell modulation of connective tissue function. J. Clin. Invest., 65, 543-554, (1980)

Kraicer, J., Chow, A.: Relese of growth hormone from purified somatotrophs: Use of perfusion system to elucidate interrelations among Ca^{++}, adenosine 3'5-monophosphate and somatostatin. Endocrinology, 111, 1173-1180, (1982)

Krejs, G.J., Browne, R., Raskin, P.: Effect of intravenous somatostatin on jejunal absorption of glucose, aminoacids, water and electrolytes. Gastroenterology, 76, 26-31, (1980)

Kukreja, S.C., Hargis, G.K., Bowser, E.N., Williams, G.A.: Mode of action of somatostatin in inhibiting parathyroid hormone. Horm. Metab. Res., 12, 621-624, (1980)

Kunkel, S.L., Fantone, J.C., Ward, P.A., Zurier, R.B.: Modulation of inflammatory reactions by prostaglandins. Progress in Lipid Res., 20, 633-640, (1980)

Kurzrok, R., Lieb, C.C.: Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28, 268-272, (1930)

Kwaan, H.C., Anderson, M.C., Gramatica, L.: A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis. Surgery, 69, 663-672, (1971)

Lancaster, C., Robert, A.: Intestinal lesions produced by prednisolone. Prevention (cytoprotection) by 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2. Am. J. Physiol., E703-E708, (1978)

Landgraf, R., Landgraf-Leurs, M.M.C.: The prostaglandin system and insulin release. Studies with the isolated perfused rat pancreas. Prostaglandins, 17, 599-613, (1979)

Lankisch, P.G., Koop, H., Winckler, K., Fölsch, U.R., Creutzfeldt, W.: Somatostatin therapy of acute experimental pancreatitis. Gut, 18, 713-716, (1977)

Lankisch, P.G., Koop, H., Winckler, K., Kunze, H., Vogt, W.: Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. Scand. J. Gastroenterol., 13, 629-633, (1978)

Lankisch, P.G., Koop, H., Winckler, K., Schmidt, H.: Continous peritoneal dialysis as treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. II. Analysis of its beneficial effect. Dig. Dis. Sci., 24, 117-122, (1979a)

Lankisch, P.G., Koop,H., Rahlf, G.: Pulmonary complications in acute hemorrhagic pancreatitis. Gut, 20, 443 A, (1979b)

Lankisch, P.G., Koop, H., Kaboth, U.: Serum complement factors in human acute pancreatitis. Hepato-Gatsroenterol., 28, 261-263, (1981)

Lankisch, P.G., Göke, B., Kunze, H., Otto, J., Winckler, K., Creutzfeldt, W.: Has PGE 2 a protective effect in pancreatitis? Eur. Pancreatic Club XIV. Meeting, Essen 1982, Digestion,25, 1, 48, (1982)

Lee, B.J.(ed): Prostaglandins. Elsevier, New York, (1982)

Lee, S.C., Levine, L.: Prostaglandin metabolism. II. Identification of two 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase types. J. Biol. Chem., 250, 548-552, (1975)

Lehy, T., Dubrasquet, M., Bonfils, S.: Effect of somatostatin on normal and gastrin-stimulated cell proliferation in the gastric and intestinal mucosa of the rat. Digestion, 19, 99-109, (1979)

Limberg, B., Kommerell, B.: Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. N. Engl. J. Med., 303, 284, (1980)

Limberg, B., Kommerell, B.: Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding by somatostatin. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981a)

Limberg, B., Kommerell, B.: Einfluß von Somatostatin, Wachstumshormon, Trijodthyronin und Dibutyryl-cAMP auf die Galaktosamin-induzierte Leberschädigung. Z. Gastroenterol., 19, 533-534, (1981b)

Long, R.G., Adrian, T.E., Brown, M.R., Rivier, J.E., Barnes, A.J., Mallinson, C.N., Vale, W., Christofides, N.D., Bloom, S.R.: Suppression of pancreatic endocrine tumour secretion by long-acting somatostatin analog. Lancet, II, 764-767, (1979)

Machiedo, W.G., Rush, B.F.: Comparison of corticosteroids and prostaglandins in treatment of hemorrhagic shock. Ann. Surg., 190, 735-739, (1979)

Machiedo, W.G., Brown, C.S., Lavigne, J.E., Rush, B.F.: Beneficial effect of prostaglandin E 1 in experimental hemorrhagic shock. Surg. Gyn. Obst., 143, 433-436, (1976)

Mac Intyre, D.E., Gordon, J.L.: Calcium-dependent stimulation of platelet aggregation by PGE 2. Nature (London), 258, 337-339, (1975)

Maciver, A.G., Metcalfe, I.L., Possmayer, F., Harding, P.G.R., Passi, R.B.: Alterations of surfactant chemistry in experimental hemorrhagic pancreatitis. J. Surg. Res., 23, 311-314, (1977)

Magerlein, B.J., Du Chaime, D.W., Magee, W.E., Miller, W.L., Robert, A., Weeks, J.R: Synthesis and biological properties of 16-alkylprostaglandins. Prostaglandins, 4, 143-145, (1973)

Main, I.H.M., Whittle, B.J.R.: The effects of E and A prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretion in the rat. Br. J. Pharmacol., 49, 428-436, (1973)

Main, I.H.M., Whittle, B.J.R.: Methyl analogs of prostaglandin E 2 and gastrointestinal function in the rat. Br. J. Pharmacol., 52, 113 P, (1974)

Malik, K.U.: Prostaglandin - modulation of adrenergic nervous system. Fed. Proc., 37, 203-207, (1978)

Mallory, A., Kern, F.: Drug-induced pancreatitis: A critical review. Gastroenterology, 78, 813-820, (1980)

Manabe, T., Steer, M.L.: Protective effects of PGE 2 on diet-induced acute pancreatitis in mice. Gastroenterology, 78, 777-781, (1980)

Mangeat, P., Gespach, C., Marchis-Mouren, G., Rosselin, G.: Differential effects of histamine, vasoactive intestinal peptide, prostaglandin E 2 and somatostatin on cyclic AMP-dependent protein kinase activation in gastric glands isolated from guinea pig fundus and antrum. Reg. Peptides, 3, 155-168, (1982)

Mann, N.S.: Hemorrhagic duodenitis: Endoscopic study. Am. J. Med. Sci., 266, 437-439, (1973)

Mann, N.S., Mauch, M.J., Barnett, R.: Intraductal somatostatin protects against experimentally induced pancreatitis. Gastroenterology, 78 (5) Part 2 (Abstract), (1980)

Manson, N.Q., Yasmineh, W.G.: α -Amylase activity by the Beckman reaction system and suppression by pyruvate. Clin. Chem., 25, 1216, (1979)

Marshall, P.J., Dixon, J.F., Hokin, L.E.: Prostaglandin E 2 derived from phosphatidylinositol breakdown in the exocrine pancreas facilitates secretion by an action on the ducts. J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 221, 645-649, (1982)

Martin, D.M., Someren, A.O., Nasrallah,S.M.: The effect of prostaglandin E 2 on ethionine-induced pancreatitis in the rat. Gastroenterology, 81, 736-741, (1981a)

Martin, D.M., Someren, A.O., Nasrallah, S.M.: The effect of prostaglandin E 2 (PGE 2) treatment on bile reflux pancreatitis in the rat. Newsletter-Natl. Pancreatic Cancer Project, 6 (2), 38, (1981b)

Martin, D.M., Someren, A.C., Nasrallah, S.M.: Failure of somatostatin to protect against bile-reflux pancreatitis in the rat. Newsletter-Natl. Pancreatic Cancer Project, 6 (2), 38, (1981c)

Marx, J.L.: The leucotrienes in allergy and inflammation. Science, 215, 1380-1383, (1982)

Mattes, P., Lauterbach, H.H., Raptis, S.: Prevention of stress ulcer by somatostatin in rats. Langenbecks Arch. Chir., 341, 297-301, (1976)

Matuchansky, C., Bernier, J.J.: Effect of prostaglandin E 1 on glucose, water and electrolyte absorption in the human jejunum. Gastroenterology, 64, 1111-1118, (1973)

May, B., Holler, C., Westermann, E.: Über die Bedeutung der Phospholipase A für die histaminfreisetzende Wirkung des Cobragiftes, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 256, 237-256, (1967)

Mc Cutcheon, A.D., Race, D.: Experimental pancreatitis. A possible etiology of postoperative pancreatitis. Ann. Surg., 155, 523-531, (1962)

Mc Giff, J.C., Malik, K.U., Terregagno, N.A.: Prostaglandins as determinants of vascular reactivity. Fed. Proc., 35, 2382-2387, (1976)

Mc Rae, J.R., Metz, S.A., Robertson, R.P.: A role for endogenous prostaglandins in defective glucose potentiation of non-glucose insulin secretagogues in diabetics. Metabolism, 30, 1065-1075, (1981)

Mehler, P.S., Sussman, A.L., Mamon, A., Leitner, J.W., Sussman, K.E.: Role of insulin secretagogues in the regulation of somatostatin binding by isolated rat islets. J. Clin. Invest., 66, 1334-1338, (1980)

Mero, M., Schröder, T., Tenkunen, R., Lempinen, M.: Serum phospholipase A 2, immunoreactive trypsin and trypsin inhibitors during human acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., 17, 413-416, (1982)

Metz, S.A., Robertson, R.P., Fujimoto, W.: Sodium salicylate auguments glucose recognition and insulin secretion and inhibits prostaglandin synthesis in pancreatic monolayer cultures. Diabetes, 30, 551-557, (1981)

Mielke, H., Rodvien, J., Rodvien, R.: Somatostatin: Influence on hemostasis - a review. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1369-1375, (1978)

Miller, T.A., Henagan, J.M., Robert, A.: Effect of 16,16-dimethyl-PGE 2 on resting and histamine-stimulated gastric mucosal blood flow. Dig. Dis. Sci., 25, 561-567, (1980)

Molenaar, J.L., Müller, M.A.C., Engelfriedt, C.P., Pondman, K.W.: Changes in antigen properties of human C 3 upon activation and conversion by trypsin. J. Immunol., 112, 1444-1451, (1974)

Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S., Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature (London), 269, 6653-6665, (1976)

Morisset, J., Genik, P., Lord, A., Solomon, T.: Effects of chronic administration of somatostatin on rat exocrine pancreas. Reg. Peptides, 4, 49-58, (1982)

M.R.C.: Multicentre trial of glucagon and aprotinin. Death from acute pancreatitis. Lancet, II, 632-635, (1977)

Mullane, K.M., Moncada, S.: Prostacyclin release and the modulation of some vasoactive hormones. Prostaglandins, 20, 25-49, (1980)

Müller, P., Fischer, N., Dammann, H.G., Kather, H., Simon, B.: Simultaneous addition of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 prevents aspirin and bile salt damage to human gastric mucosa. Z. Gastroenterologie, 19, 373-376, (1981)

Murata, A., Ogawa, M., Fujimoto, K., Kitahara, T., Kosaki, G.: Changes in serum immunoreactive elastase 1 in acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterology, 29, 278-280, (1982)

Nakano, J., Cole, B.: Effects of prostaglandin E 1 and F 2α on systemic, pulmonary and splanchnic circulation in dogs. Am. J. Physiol., 217, 223-227, (1969)

Nance, F.C., Cain, J.L.: Hemorrhagic pancreatitis in germ-free dogs. Surg. Forum, 18, 365-367, (1967)

Needleman, P., Bronson, S.D., Wyche, A., Sivokoff, M.: Cardiac and renal prostaglandin I 2. Biosynthesis and biological effects in isolated perfused rat tissue. J. Clin. Invest., 61, 839-849, (1978)

Nevalainen, T.J., Seppä, A.: Acute pancreatitis caused by closed duodenal loop in the rat. Scand. J. Gastroenterol., 10, 521-527, (1975)

Newman, A., De Moraes-Filho, J.P.P., Philippakos, D., Misiewicz, J.J.: The effect of intravenous infusions of prostaglandin E 2 and F 2α on human gastric function. Gut, 16, 272-276, (1975)

Nishi, S., Seino, Y., Seino, S., Tsuda, K., Takemura, J., Ishida, H., Imura, H.: Prostaglandin E 1: Stimulation of somatostatin and insulin responses to glucose from the isolated perfused rat pancreas. Prostaglandins Leucotrienes and Medicine, 8, 593-597, (1982)

Noe, B.D., Spiess, J., Rivier, J.E., Vale, W.: Isolation and characterisation of somatostatin from anglerfish pancreatic islets. Endocrinology, 105, 1410-1415, (1979)

Nugent, F.W., Atendido, W.: Hemorrhagic pancreatitis. Postgrad. Med., 40, 87, (1966)

Nylander, B., Mattsson, O.: Effect of 16,16-dimethyl-PGE 2 on gastric emptying of a barium food test meal in man. Scand. J. Gastroenterol., 10, 289-292, (1975)

Ofstad, E.: Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. Scand. J. Gastroenterol., 5, Suppl. 5, 1-44, (1970)

Ohlsson, K.A.: The role of protease and protease inhibitors in the pathophysiology of acute severe pancreatitis. Gastrointestinal Emergencies, 26, 325-329, (1976)

Olazabal, A., Nascimento, L.: Effects of indomethacin, aspirin and fat-free diet on experimental pancreatitis in the rat. J. Lab. Clin. Med., 96, 570-576, (1980)

Opie, E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull. John Hopkins Hosp., 12, 182-188, (1901)

Orci, L., Baetens, D., Rufener, C., Amherd, M., Ravazzola, M., Studer, P., Malaisse-Lagae, F., Unger, R.H.: Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-containing D-cells in diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73, 1338-1342, (1976)

Oropeza-Rendon, R.L., Speth, V., Hiller, G., Weber, K., Fischer, H.: Prostaglandin E 1 reversibly induces morphological changes in macrophages and inhibits phagocytosis. Exp. Cell Res., 119, 365-371, (1979)

Otto, H.F.: Magen- und Duodenalblutungen aus patologisch-anatomischer Sicht. In: R., Marx, H.A., Thies (ed): Blutungen des Gastrointestinaltraktes, XVII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, Schattauer, Stuttgart New York, 131, (1975)

Pace, C.S.: Somatostatin: Control of stimulus-secretion coupling in pancreatic islet cells. In: F.E., Bloom (ed): Peptides: Integrators of cell and tissue function, Raven Press, New York, 163-195, (1980)

Patel, Y.C., Reichlin, S.: Somatostatin in hypothalamus, extrahypothalamic brain and peripherial tissues of the rat. Endocrinology, 102, 523-530, (1978)

Patel, Y.C., Cameron, D.P., Baurier, A., Malaisse-Lagae, F., Ravazzola, M., Studer, P., Orci, L.: Changes in somatostatin concentration in pancreas and other tissues of streptozotocin diabetic rats. Endocrinology, 103, 917-923, (1978)

Paul, F., Ohahaus, E.E., Hesch, R.D., Chemnitz, G., Hoppe-Seyler, R., Heinrichs, H.R., Hartung, H., Waldmann, D., Kunze, K., Barth, E., Nüesch, E., Abt, K.: Einfluß von Salm-Calcitonin auf den Verlauf der akuten Pankreatitis. Ergebnisse einer prospektiven Doppelblindstudie. Dtsch. Med. Wschr., 104, 615-622, (1979)

Paulino-Netto, A., Dreiling, D.A.: Chronic duodenal obstruction: A mechanovascular etiology of pancreatitis. Am. J. Dig. Dis., 5, 1006-1018, (1960)

Peeters, T.L., Janssen, J., Vantrappen, G.R.: Somatostatin and the interdigestive migrating motor complex in man. Reg. Peptides, 5, 209-217, (1983)

Pek, S., Tai, T.Y., Elster, A.: Stimulatory effects of prostaglandins E 1, E 2 and F 2 α on glucagon and insulin release in vitro. Diabetes, 27, 801-809, (1978)

Peskar, B.M.: Role of prostaglandins in the control of gastric acid secretion. Hepato-Gastroenterology, 27, 330-336, (1980)

Peters, G.E.; Distribution and metabolism of exogenous somatostatin in the rat. Reg. Peptides, 3, 361-369, (1982)

Pfeffer, R.B., Stasior, O., Hinton, J.W.: Theclinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Surg. Forum, 8, 248-251, (1957)

Phillis, J.W., Kirkpatrick, J.R.: The actions of motilin, luteinizing hormone release hormone, cholecystokinin, somatostatin, vasoactive intestinal peptide and other peptides on rat cerebral cortical neurons. Can. J. Physiol. Pharmacol., 58, 612-623, (1980)

Poczik, M.: Pressure regulating effects of prostaglandin E 2 and F 2 α , cholecystokinin on canine choledochal and pancreatic ducts in vivo. Prostaglandins, 19, 737-745, (1980)

Pott, G., Rao, G.S., Rao, M.C., Lennoch, H., Brehmer, U., Schwedes, U., Wdowinski, J.M., Usadel, K.H.: Somatostatin prevents liver damage induced by phalloidin: A study with isolated rat hepatocytes and macrophages from mouse liver. Acta Endocrinologica, 102, Suppl. 253, 159, (1983)

Pradayrol, L., Chayvialle, J.A., Carlquist, M., Mutt, V.: Isolation of a porcine intestinal peptide with C-terminal somatostatin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 85, 701-708, (1978)

Pradayrol, L., Jörnvall, H., Mutt, V., Ribet, A.: N-terminally extended somatostatin: The primary structure of somatostatin-28. Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett., 109, 55-58, (1980)

Ranson, J.H.C., Spencer, F.C.: The role of peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. Ann. Surg., 187, 565-575, (1978)

Rao, S.S., Watt, I.A., Donaldson, L.A., Crockett, A., Joffe, S.N.: A serial histologic study of the development and progression of acute pancreatitis in the rat. Am. J. Pathol., 103, 39-46, (1981)

Reber, H.A., Tweedie, J.H., Mosley, J.G.: The cytoprotective effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on bile salt damage to the pancreas. Gastroenterology, 78, 1241, (1980)

Reber, H.A., Tweedie, J.H., Adelstein, E.H.: Bile salt damage to the pancreatic duct: Ultrastructural changes and effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2. Gastroenterology, 80, 1258, (1981)

Reele, S.B., Ruwart, M.J., Noah, M.L.: Gastrointestinal propulsion measurement with radiopaque capsules during 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 infusion. Prostaglandins Leucotrienes and Medicine, 9, 629-640, (1982)

Reichlin, B., Kayasseh, L., Gyr, K., Stalder, G.A.: Behandlung oberer Gastrointestinalblutungen mit Somatostatin. Münchner Med. Wschr., 124, 867-868, (1982)

Renaud, L.P., Martin, J.B., Brazeau, P.: Depressant action of TRH, LH-RH and somatostatin on the activity of central neurons. Nature (London), 255, 233-235, (1975)

Ricci, G.L., Fevery, J.: Quantitative aspects of the effect of somatostatin on bile flow in the rat. Biochem. Soc. Transactions, 8 (1), 84-85, (1980)

Robert, A.: An intestinal disease produced experimentally by a prostaglandin deficiency, Gastroenterology, 69, 1045-1047, (1975)

Robert, A., Nezamis, J.E., Philips, J.P.: Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. Am. J. Dis., 12, 1073-1076, (1967)

Robert, A., Nezamis, J.E., Philips, J.P.: Effect of prostaglandin E 1 on gastric acid secretion and ulcer formation in the rat. Gastroenterology, 55, 481-487, (1968)

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C.; Badalamenti, J.N.: Cysteamine-induced duodenal ulcers: A new model to test antiulcer agents. Digestion, 11, 199-214, (1974)

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C.: Effect of 16,16-dimethyl-PGE 2 on gastric emptying. In: B., Samuelsson, R., Paoletti (ed): Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Res., Vol. 2, Raven Press, New York, 946, (1976a)

Robert, A., Schultz, J.R., Nezamis, J.E., Lancaster, C.: Gastric antisecretory and antiulcer properties of PGE 2, 15-methyl-PGE 2 and 16,16-dimethyl-PGE 2. Gastroenterology, 70, 359-370, (1976b)

Robert, A., Hanchar, A.J., Lancaster, C., Nezamis, J.E.: Prostacyclin (PGI 2) and PGD 2 prevent enteropooling and diarrhea caused by prostaglandins and cholera toxin. Fed. Proc., 38, 1239, (1979a)

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Hanchar, A.J.: Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology, 77, 433-443, (1979b)

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Hanchar, A.J.: Prevention through cytoprotection of clindamycin-induced colitis in hamsters with 16,16-dimethyl-PGE 2. Gastroenterology, 78, 1245, (1980)

Robertson, R.P. (ed): Prostaglandins in health and disease. Med. Clin. N. Am., 65, 711-936, (1981a)

Robertson, R.P.: Prostaglandins, glucose homeostasis and diabetes mellitus. Med. Clin. N. Am., 65, 759-773, (1981b)

Robinson, C., Hoult, J.R.S.: Inactivations of prostaglandins in the perfused rat lung. Biochem. Pharmacol., 31, 633-638, (1982)

Robinson, D.R., Dayer, J.M., Krone, S.M.: Prostaglandins and their regulation in rheumatoid inflammation. Ann. N.Y. Acad. Sci., 332, 279-294, (1979)

Romeis, B.: Mikroskopische Technik. R. Oldenburg, München Wien, (1968)

Rosato, E.F., Cowan, R.P., Rosato, F.E.: Duodenal pressure as a factor in the cause of pancreatitis. Surgery, 68, 837-841, (1970)

Rosato, E.F., Oram-Smith, J.C., Reber, H.A., Czernobilsky, B., Rosato, F.E.: Papillary integrity as a factor in pancreatic reflux. Am. J. Surg., 121, 13-15, (1971)

Rosenberg, V., Biezunski, D., Gouda, M., Dreiling, D.A., Rudick, J., Robert, A.: Influence of a synthetic prostaglandin analog on pancreatic secretion. Surgery, 79, 509-514, (1976)

Rosenthal, J., Raptis, S., Zoupas, C., Escobar-Jimenez, F.: Hemodynamic and renin responses to somatostatin in essential hypertension. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1361-1363, (1978)

Rouiller, D., Schusdziarra, V., Unger, R.H.: Effect of insulin upon pancreatic and gastric somatostatin-like immunoreactivity. Diabetes, 28, 352, (1979)

Rouleau, D., Barden, N.: Inhibition of anterior pituitary prostaglandin-stimulated adenylcyclase activity by somatostatin. Can. J. Biochem., 59, 307-310, (1981)

Rouzer, C.A., Scott, W.A., Griffith, C.W., Hamill, A.L., Cohn, C.A.: Arachidonic acid metabolism in glutathione-deficient macrophages. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 1621-1625, (1982)

Ruppin, H., Person, B., Robert, A., Domschke, W.: Gastric cytoprotection in man by prostaglandin E 2. Scand. J. Gastroenterol., 16, 647-652, (1981)

Ruwart, M.J., Klepper, M.S., Rush, B.D.: Regulation of gastric emptying, small intestinal transit and colonic transit in the rat. Gastroenterology, 76, 1232, (1979)

Ruwart, M.J., Klepper, M.S., Rush, B.D.: Prostaglandin stimulation of gastrointestinal transit in post-operative ileus rats. Prostaglandins, 19, 415-426, (1980)

Ruwart, M.J., Rush, B.D., Friedle, N.M., Piper, R.C., Kolaja, G.J.: Protective effects of 16,16-dimethyl-PGE 2 on the liver and kidney. Prostaglandins, 21 (Suppl.), 97-102, (1981)

Rybicka, J., Gibinski, K.: Methyl-prostaglandin E 2 analogues for healing of gastroduodenal ulcers. Scand. J. Gastroenterol., 13, 155-159, (1978)

Sachs, L., Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 5. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, (1978)

Saffouri, B., Weir, G.C., Bitar, K.N., Makhlouf, G.M.: Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach: Functional linkage of antral peptides. Am. J. Physiol., 238, G495-G501, (1980)

Sahel, J., Sarles, H.: Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. Dig. Dis. Sci., 24, 897-905, (1979)

Samnegard, H., Thulin, L., Andreen, M., Tyden, G., Hallberg, D., Efendic, S.: Circulatory effects of somatostatin in anesthetized dogs. Acta Chir. Scand., 145, 209-212, (1979)

Samuelsson , B., Goldyne, M., Granström, E., Hamberg, M., Hammarström, S., Mahnsten, C.: Prostaglandins and thromboxanes. Ann. Rev. Biochem., 47, 997-1029, (1978)

Samuelsson, B., Borgeat, P., Hammarström, S., Murphy, R.C.: Leucotrienes: A new group of biologically active substances. In: B., Samuelsson, P.W., Ramwell, R., Paoletti (ed): Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Res., Raven Press, New York, Vol. 6, 1-18, (1980)

Sarles, H.: Pancreatitis. Symposium, Marseilles April 25-26 1963, Karger, Basel New York, (1965)

Sarles, H.: Invited commentary (p. 312). In: V., Becker: Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. World J. Surg., 5, 303-313, (1981)

Sarles, J.C., Devaux, M.A., Castaguini, A.: Electromyographie du sphincter d'Oddi chez le lapin: Action de la vagotomi, de l'examethonium et de l'alcohol. Biol. Gastroenterol., 9, 25-32, (1976)

Saunders, R.N., Moser, C.A.: Changes in vascular resistence induced by prostaglandin E 2 and F 2 α in the isolated rat pancreas. Arch. Int. Pharmacodyn., 197, 86-92, (1972)

Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T.W., Linthicum, G.L.: Isolation of a porcine GH-release inhibiting hormone (GH-RIH): The existence of 3 forms of GH-RIH. Fed. Proc., 34, 584, (1975)

Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T.W., Nishi, N., Linthicum, G.L., Schlesinger, D.H.: Isolation and structure of somatostatin from porcine hypothalami. Biochemistry, 15, 509-514, (1976)

Schally, A.V., Huang, W.Y., Chang, R.C.C., Arimura, A., Redding, T.W., Millar, R.P., Hunkapiller, M.W., Hood, L.E.: Isolation and structure of pro-somatostatin: A putative somatostatin precursor from pig hypothalamus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 4489-4493, (1980)

Schapiro, H., Britt, L.G., Blackwell, C.F., Gaines, K.J.: Acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Arch. Surg., 107, 608-612, (1973)

Schmidt, H., Creutzfeldt, W.: The possible role of phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., 4, 39-48, (1969)

Schmidt, H., Creutzfeldt, W.: Akute und rezidivierende Pankreatitis. In: L., Demling (ed): Klinische Gastroenterologie, Thieme, Stuttgart, Vol. 2, 929-957, (1973)

Schmidt, H., Creutzfeldt, W.: Etiology and pathogenesis of pancreatitis. In: H.L., Bockus (ed): Gastroenterology. 3rd edition, Saunders, Philadelphia London Toronto, Vol. 3, 1005-1019, (1976)

Schusdziarra, V., Rouiller, D., Jaffe, B.M., Harris, V., Unger, R.H.: Effect of exogenous and endogenous prostaglandin E upon gastric endocrine function in dogs. Endocrinology, 106, 1620-1627, (1980)

Schusdziarra, V., Rouiller, D., Harris, V., Wasada, T., Unger, R.H.: Effect of prostaglandin E 2 upon release of pancreatic somatostatin-like-immunoreactivity. Life Science, 28, 2099-2102, (1981)

Schuster, M.M., Vanasin, B.: Alteration of smooth muscle electrical and motor activity by prostaglandins. J. Clin. Invest., 50, 83 a, (1971)

Schwedes, U.: Untersuchungen zur Wirkung von Somatostatin bei Ulcera duodeni und ve triculi, bei Nebennieren- und Lungenschäden sowie bei der akuten Pankreatitis. - Tierexperimentelle und klinische Befunde -, Habilitationsschrift, Frankfurt am Main, (1981)

Schwedes, U., Usadel, K.H., Szabo, S.: Somatostatin prevents cysteamine-induced duodenal ulcer. Eur. J. Pharmacol., 44, 195-196, (1977)

Schwedes, U., Szabo, S., Usadel, K.H.: Prevention of chemically induced adrenal hemorrhage and lung injury by somatostatin in the rat. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1377-1380, (1978)

Schwedes, U., Althoff, P.H., Klempa, I., Leuschner, U., Mothes, L., Raptis, S., Wdowinski, J., Usadel, K.H.: Effect of somatostatin on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Horm. Met. Res., 11, 655-661, (1979)

Schwedes, U., Wdowinski, J.M., Althoff, P.H., Usadel, K.H.: Somatostatin mediated decrease of shock equivalents in various animal experiments. Acta Endocrinologica (Kbh), 94, Suppl. 234, 142-143, (1980)

Schwedes, U., Wdowinski, J.M., Shah, P.M., Obert, I., Förster, H., Szabo, S., Usadel, K.H.: Somatostatin decreases mortality after various intoxications in rodents. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981)

Schwille, P.O., Putz, F., Thun, R., Schellerer, W., Draxler, G., Lang, G.: Anti-stress ulcer and anti-secretory effect of somatostatin in rats - failure to suppress serum gastrin. Acta Hepato-Gastroenterol., 24, 259-265, (1977)

Seelig, R., Ehemann, V., Tschakaragane, C., Seelig, H.P.: The serum complement system - a mediator of acute pancreatitis. Virch. Arch. A. Pathol. Anat. Histol., 365, 193-199, (1975)

Seelig, R., Seelig, P., Rohnacker, R.: Akute Pankreatitis nach intrapankreatischer Komplementaktivierung bei der Ratte. Z. Gastroenterol., 14, 654-667, (1976)

Sharon, P., Ligumsky, M., Rachilewitz, D., Zor, U.: Role of prostaglandins in ulcerative colitis: Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. Gastroenterology, 75, 638-640, (1978)

Sheppard, M., Shapiro, B., Pimstone, B., Kronheim, S., Bekelowitz, M., Gregory,M.: Metabolic clearence and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man. J. Clin. Endo. Metab., 48, 50-53, (1979)

Sherwin, R.S., Tamborlane, W.V., Hendler, R., Felig, P.: Diabetogenic effects of somatostatin in maturity-onset diabetes and normal man: Primacy of insulin deficiency rather than glucagon excess in the pathogenesis of diabetes. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1433-1436, (1978)

Shio, H., Ramwell, P.W.: Effect of prostaglandin E 2 and aspirin on the secondary aggregation of human platelets. Nature (London), 263, 45-46, (1972)

Simon, B., Seitz, H., Kather, H.: Effects of PGE 2 and PGI 2 on the adenylate cyclase in rat intestinal epithelial cells. Biochem. Pharmacol., 26, 673-675, (1980)

Smith, M.J.H., Ford-Hutchinson, A.W., Bray, M.A.: Leucotriene B: A potential mediator of inflammation. J. Pharm. Pharmacol., 32, 517-518, (1980)

Soll, A.H.: Specific inhibition by prostaglandins E 2 and I 2 of histamine-stimulated (14 C)aminopyrine accumulation and cyclic adenosine monophosphate generation by isolated canine parietal cells. J. Clin. Invest., 65, 1222-1229, (1980)

Sonnenberg, G.E., Keller, U., Perruchoud, A., Burckhardt, D., Gyr, K.: Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. Gastroenterology, 80, 526-532, (1981)

Stachura, J., Tarnawski, A., Szczudrawa, J., Bogdal, J., Mach, T., Klimczyk, B., Kirchmayer, S.: Cytoprotective effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 and some drugs on an acute galactosamine-induced liver damage in rat. Folia Histochemica et Cytochemica, 9, 311-317, (1980)

Stachura, J., Tarnawski, A., Ivey, K.J., Mach, T., Bogdal, J., Szczudrawa, J., Klimczyk, B.: Prostaglandin protection of carbon tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. Gastroenterology, 81, 211-217, (1981)

Stacpoole, P.W., Kasselberg, A.G., Berelowitz, M., Chey, W.Y.: Somatostatinoma syndrome: Does a clinical entity exist? Acta Endocrinologica, 102, 80-87, (1983)

Steffenrud, S.: Metabolism of 16,16-dm-PGE 2 in the human female. Biochemical Medicine, 24, 274-292, (1980)

Stömmer, P.: Phospholipase A des Pankreas. In: H., Bartelheimer, H.A., Kühn, V., Becker, F., Stelzer (ed): Gastroenterologie und Stoffwechsel, Bd. 14, 51-94, (1978)

Stone, H.H., Fabian, T.Z.: Peritoneal dialysis in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 150, 878-882, (1980)

Strack, R., Dreizin, D.H., Ketyer, S., Cazaro, E.: Duodenal reflux in the genesis of acute pancreatitis. Can. J. Surg., 10, 68-74, (1967)

Szabo, S., Usadel, K.H.: A somatostatin-sensitive increased vascular permeability in the initial phase of phalloidin-induced hepatotoxicity. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981)

Szabo, S., Usadel, K.H.: Cytoprotection-organoprotection by somatostatin: Gastric and hepatic lesions, Experientia, 30, 254-256, (1982)

Szabo, S., Gallagher, G.T., Horner, H.C., Frankel, P.W., Trier, J.S.: Gastric cytoprotection: Role of adrenal cortex and sulfhydryl-containing chemicals. Gastroenterology, 78, 1273, (1980)

Szabo, S., Trier, J.S., Frankel, P.W.: Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. Science, 214, 200-202, (1981)

Taborsky, G.J., Ensinck, J.W.: Extraction of somatostatin by the pancreas. Endocrinology, 112, 303-307, (1983)

Taniguchi, H., Utsumi, M., Hasegawa, M., Kobayashi, T., Watanabe, Y., Murakami, K., Seki, M., Tsutou, A., Makimura, H., Sakato, M., Baba, S.: Physiological role of somatostatin and insulin release from rat islets treated by somatostatin antiserum Diabetes, 26, 700-702, (1977)

Tarnawski, A., Stachura, J., Ivey, K.J., Mach, T., Bogdal, J., Klimczyk, B.: Ethanol induced duodenal lesions in man. Protective effect of prostaglandin. Prostaglandins, 21, (Suppl.), 147-154, (1981)

Teppermann, B.L., Miller, T.A., Johnson, L.R.: Effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on ethanol-induced damage to canine oxyntic mucosa. Gastroenterology, 75, 1061-1075, (1978)

Terragno, N., Terragno, D.A., Mc Giff, J.C.: Contribution of prostaglandin E 2 to the renal circulation in concious, anesthetized and laparotomized dogs. Circ. Res., 40, 590-595, (1977)

Theoharides, T.C., Betchahn, T., Douglas, W.W.: Somatostatin induced histamine secretion in mast cells: characterisation of the effect. Eur. J. Pharmacol., 16, 127-137, (1981)

Thomson, W.O., Joffe, S.N., Robertson, A.G., Lee, F.D., Imrie, C.W., Blumgart, L.H.: Is duodenitis a dyspeptic myth? Lancet, 1197-1198, (1977)

Tonutti, E., Weller, O., Schuchardt, E., Heinke, E.: Die männliche Keimdrüse. Thieme, Stuttgart, (1960)

Tweedie, J.H., Mosley, J.G., Austin, J.L., Reber, H.A.: Effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on aspirin-induced permeability change in the pancreatic duct. Am. J. Surg., 141, 22-27, (1981)

Tyrell, J.B., Lorenzi, M., Gerich, J.E., Forsham, P.H.: Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome. J. Clin. Endo. Metab., 40, 1125-1127, (1975)

Usadel, K.H., Schwedes, U., Leuschner, U., Überla, K.K.: Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: A multicenter double-blind trial. N. Engl. J. Med., 303, 999-1000, (1980)

Uvas-Wallensten, K., Efendic, S., Luft, R.: Release of somatostatin into the antral lumen of cats. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1233-1234, (1978)

Vale, W., Brazeau, P., Rivier, C., Brown, M., Boss, B., Rivier, J., Burgus, R., Ling, N., Guillemin, R.: Somatostatin. Rec. Progr. Horm. Res., 31, 365-397, (1975)

Vallota, E., Müller-Eberhard, H.J.: Formation of C3ä and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of anaphylatoxin inactivator. J. Exp. Med., 137, 1109-1123, (1973)

Vane, J.R.: The release and fate of vaso-active hormones in the circulation. Br. J. Pharmacol., 35, 209-242, (1969)

Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin, prostacyclin and thromboxane synthesis. Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Res., 4, 27-44, (1978)

Vantrappen, G., Janssens, J., Popiela, T., Kulig, J., Tytgat, G.N.J., Huibregtse, K., Lambert, R., Pauchard, J.P., Robert, A.: Effect of 15(R)-15-methyl prostaglandin E 2 (arbaprostil) on the healing of duodenal ulcer. A double-blind multicenter study. Gastroenterology, 83, 357-363, (1982)

Vaysse, N., Chayvialle, J.A., Pradayrol, C., Esteve, J.P., Susini, C., Lapuelle, J., Descos, F., Ribet, A.: Somatostatin-28: Comparison with somatostatin-14 for plasma kinetics and low-dose effects on the exocrine pancreas in dogs. Gastroenterology, 81, 700-706, (1981)

Veber, D.F., Holly, F.W., Nutt, R.F., Bergstrand, S.J., Brady, S.F., Hirschman, R.: Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogs of reduced ring size. Nature (London), 280, 512-514, (1979)

Venables, C.W., Stephen, J.G., Lesua, M.: Duodenitis. Scand. J. Gastroenterol., 15, Suppl. 63, 45-55, (1980)

Viceconte, G.: Effects of ethanol on the sphincter of Oddi - an endoscopic manometric study. Gut, 24, 20-27, (1983)

Vinik, A.I., Levitt, N.S., Pimstone, B.C., Wagner, L.: Peripherial plasma somatostatin-like immunoreactive responses to insulin hypoglycemia and a mixed meal in healthy subjects and in noninsulin-dependent maturity onset diabetes. J. Clin. Endo. Metab., 52, 330-337, (1981)

Wagner, H., Hengst, K., Zierden, E., Gerlach, U.: Investigations of the antiproliferative effect of somatostatin in man and rats. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1381-1386, (1978)

Waldhäusl, W.K., Bratusch-Marrain, P., Loebenstein, B.: Diabetogenic action of somatostatin in healthy subjects: Effect of amino acids and somatostatin upon blood glucose, serum insulin and glucagon. Metabolism, 27, Suppl. 1, 1437-1440, (1978)

Wanke, M.: Pathologico-anatomical results with acute pancreatitis. Proceedings of the 3rd World Congress of Gastroenterology, Tokyo 1966, Vol. 4, 335, (1967)

Wanke, M.: Experimental acute pancreatitis. Topics in Pathology, Vol. 52, 65-142, (1970)

Wanke, M.: Anatomopathological findings in acute pancreatitis. In: L.F. Hollender (ed): Contoversies in acute pancreatitis. Springer, Berlin Heidelberg New York, 152-159, (1982)

Wdowinski, J.M., Pauletzki, J., Schwedes, U., Siede, W.H., Schöffling, K., Usadel, K.H.: Acute duodenitis and pancreatitis in the rat - effect of somatostatin. 2nd Int. Symposium on Somatostatin, Athens June 1-3 1981, (in press) (1981a)

Wdowinski, J.M., Schwedes, U., Faulstich, H., Dancygier, H., Leuschner, U., Hübner, K., Schöffling, K., Usadel, K.H.: Beneficial effect of somatostatin in phalloidin-intoxicated rats. Influence on survival rate, biochemical and morphological data, and 3H-Demethylphalloin absorption rate by the liver. Res. Exp. Med., 178, 155-163, (1981b)

Wdowinski, J.M., Schwedes, U., Siede, W.H., Pauletzki, J., Usadel, K.H.: Protective effects of somatostatin and 16,16-dimethyl-prostaglandin E 2 on galactosamine- and phalloidin-induced liver injuries. European Society for Clinical Investigation - Annual Scientific Meeting, Luxembourg April 15-17 1982, Eur. J. Clin. Invest., 12 (2, Part II), 45, (1982)

Wechsler, R.L., Jaffer, S.S.: Duodenitis. In: H., Bockus (ed): Gastroenterology. Saunders, Philadelphia London Toronto, Vol. 2, 433-436, (1976)

Weeks, J.R.: The general pharmacology of prostacyclin (PGI 2): A new prostaglandin especially active on the cardiovascular system. Acta Biol. Med. German., 37, 707-714, (1978)

Weiner, S., Gramatica, L., Voegle, L.D., Hauman, R.L., Anderson, M.C.: Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the bilary tract and pancreas. Am. J. Surg., 119, 55-61, (1970)

Wennmahn, A.: Studies on mechanisms contolling secretion of neurotransmitters in the rabbit heart. Acta Physiol. Scand., 83 (Suppl.), 1-36, (1971)

Whicher, J.T., Barnes, M.P., Brown, A., Cooper, M.I., Read, R., Walters, G., Williams, R.C.N.: Complement activation and complement contol proteins in acute pancreatitis. Gut, 23, 944-950, (1982)

Whittle, B.J.R.: Relationship between the prevention of rat gastric erosions and the inhibition of acid secretion by prostaglandins. Eur. J. Pharmacol., 40, 233-239, (1976)

Williams, T.J.: Prostaglandin E 2, prostaglandin I 2 and the vascular changes of inflammation. Br. J. Pharmacol., 65, 517-524, (1979)

Williams, G.A., Hargis, G.K., Ensinck, I.W., Kukreja, S.C., Bowser, E.N., Chertow, B.S., Henderson, W.J.: Role of endogenous somatostatin in the secretion of parathyroid hormone and calcitonin. Metabolism, 28, 950-954, (1979)

Willis, A.L.: Parallel assay of prostaglandin-like activity in rat inflammatory exsudate by means of cascade superfusion. J. Pharm. Pharmacol., 21, 126-128, (1969a)

Willis, A.L.: Release of histamine, kinin and prostaglandins during carrageenan-induced inflammation in the rat. In: P., Martitegazza, E.W., Horton (ed): Prostaglandins, peptides and amines. Academic Press, London New York, 31-38, (1969b)

Wilson, F.A., Antonson, D.L., Hart, B.L., Warr, T.A., Cherrington, A.D., Liljenquist, J.E.: The effect of somatostatin on the intestinal transport of glucose in vivo and in vitro in the rat. Endocrinology, 106, 1562-1567, (1980)

Yen, S.S.C., Siler, T.M., De Vane, G.W.: Effect of somatostatin in patients with acromegaly. N. Engl. J. Med., 290, 935-938, (1974)

Yik, K.Y., Dreidger, A.A., Watson, W.C.: Prostaglandin E 2 tablets prevent aspirin induced blood loss in man. Gastroenterology, 78, 1296, (1980)

Zenker, F.A.: Hämorrhagien des Pankreas als Ursache plötzlichen Todes. Berliner Klin. Wschr., 11, 611, (1874)

Zierden, E., Hengst, K., Wagner, H., Gerlach, U.: Inhibition of stress ulcer formation with somatostatin in rats. Res. Exp. Med., 168, 199-201, (1976)

Zor, U., Strulovici, B., Lindner, H.R.: Implication of microtubules and microfilaments in the response of the ovarian adenylate cyclase - cyclic AMP system to gonadotropins and prostaglandins. Biochem. Biophys. Res. Commun., 80, 983-992, (1978)

Zurier, R.B.: Prostaglandins and inflammation. In: J.B., Lee (ed): Prostaglandins. Elsevier, New York, 91-112, (1982)

Zurier, R.B., Ballas, M.: Prostaglandin E 1 suppression of adjuvant arthritis: Histopathology. Arthritis Rheum., 16, 251-258, (1973)

Zurier, R.B., Hoffstein, S., Weissmann, G.: Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rats by pharmacologic amounts of prostaglandins. Arthritis Rheum., 16, 606-615, (1973)

Zurier, R.B., Weissmann, G., Hoffstein, S., Kammermann, S., Tai, H.H.: Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leucocytes. II. Effects of cAMP and cGMP, autonomic agonists and agents which affect microtubule function. J. Clin. Invest., 53, 297-309, (1974)

7. Tabellen

Nummer	Gruppe	Amylase (U/l)				
		Serum			Aszites	
		0h	4h	24h	4h	24h
1	K	460	520	490	1510	150
2	K	450	600	-	2200	-
3	K	470	680	510	1820	110
4	K	390	870	380	1610	-
5	K	410	610	280	1890	-
6	K	290	530	370	2350	-
7	K	410	830	720	5020	3260
8	K	430	490	450	1850	390
9	K	400	640	-	2420	-
10	K	390	1110	-	4650	-
11	K	360	460	630	910	-
12	K	490	700	-	3240	-
13	$PG_{0,4}$	360	500	440	2560	310
14	$PG_{0,4}$	400	1000	540	3490	2310
15	$PG_{0,4}$	400	680	370	1000	480
16	$PG_{0,4}$	450	660	650	2390	180
17	$PG_{0,4}$	450	550	360	1160	260
18	$PG_{0,4}$	420	630	560	2210	440
19	$PG_{0,4}$	460	400	580	1270	-
20	$PG_{0,4}$	460	450	540	2270	600
21	$PG_{0,4}$	390	690	470	3230	660
22	$PG_{0,4}$	540	600	580	2780	2340
23	$PG_{0,4}$	450	1120	520	3840	-
24	$PG_{0,4}$	410	1030	700	1880	-

Tab. 3 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Amylase-aktivitäten im Serum und Aszites.

Nummer	Gruppe	Amylase (U/l)				
		Serum			Aszites	
		0h	4h	24h	4h	24h
25	K	340	600	410	3530	770
26	K	380	510	-	2230	-
27	K	330	870	410	7510	980
28	K	310	590	-	1650	-
29	K	320	620	-	3230	-
30	K	380	530	-	2540	-
31	K	420	610	500	2580	-
32	K	390	540	510	4660	3010
33	K	350	650	340	4420	720
34	K	430	540	460	2950	-
35	K	400	520	410	2930	-
36	K	380	570	610	3660	-
37	PG_4	390	650	420	1950	690
38	PG_4	400	580	530	4480	620
39	PG_4	380	560	600	3880	2150
40	PG_4	410	670	380	1590	-
41	PG_4	390	630	450	2950	990
42	PG_4	400	570	530	3060	630
43	PG_4	400	760	470	2950	870
44	PG_4	440	760	520	1730	930
45	PG_4	400	560	390	2220	960
46	PG_4	370	760	420	1470	-
47	PG_4	340	640	430	1710	-
48	PG_4	400	630	510	3340	-

Tab. 4 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Amylase-aktivitäten im Serum und Aszites.

Nummer	Gruppe	Amylase (U/l)				
		Serum			Aszites	
		0h	4h	24h	4h	24h
49	K	380	1590	470	2540	800
50	K	380	990	-	2370	-
51	K	440	670	-	2160	-
52	K	450	890	430	2510	420
53	K	450	460	570	2110	910
54	K	340	370	580	1200	1310
55	K	410	600	-	1690	-
56	K	440	750	410	1910	470
57	K	440	1080	-	4180	-
58	K	430	800	730	4290	600
59	K	440	740	410	3080	700
60	K	510	930	-	3990	-
61	S	300	580	480	2130	-
62	S	350	410	380	2120	-
63	S	370	770	510	2180	680
64	S	320	480	440	3940	250
65	S	340	590	-	1100	-
66	S	380	510	-	2620	-
67	S	350	750	-	3180	-
68	S	360	560	530	3300	1160
69	S	320	420	400	1790	280
70	S	320	480	700	3460	470
71	S	370	560	570	2420	-
72	S	460	770	830	2420	1530

Tab. 5 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Amylase-aktivitäten im Serum und Aszites.

Nummer	Gruppe	Amylase (U/l)				
		Serum			Aszites	
		0h	4h	24h	4h	24h
73	K	440	620	-	3400	-
74	K	370	580	-	2810	-
75	K	400	510	540	2360	-
76	K	420	520	290	3670	430
77	K	380	660	410	2480	-
78	K	440	600	450	2520	580
79	K	380	500	380	1580	-
80	K	510	780	480	2590	490
81	K	430	990	-	2630	-
82	K	560	860	540	2870	890
83	K	460	1340	470	4820	460
84	K	480	790	480	2810	440
85	S+PG	350	530	310	1680	1110
86	S+PG	360	590	-	2460	-
87	S+PG	290	510	550	2510	-
88	S+PG	350	490	380	1640	410
89	S+PG	360	470	450	4120	450
90	S+PG	310	490	480	1410	390
91	S+PG	340	550	320	2850	520
92	S+PG	340	560	330	2180	330
93	S+PG	410	650	-	2460	-
94	S+PG	330	440	620	2360	-
95	S+PG	350	510	370	3020	290
96	S+PG	490	630	-	2050	-

Tab. 6 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Amylaseaktivitäten im Serum und Aszites.

Tier-Nr	Gruppe	Amylase (U/l)									
		Serum						Aszites			
		0h		4h		24h		4h		24h	
		Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
1-12	K	41o	29o-49o (n=12)	625	46o-111o (n=12)	47o	28o-72o (n=8)	2o45	91o-5o2o (n=12)	27o	11o-326o (n=4)
13-24	$PG_{0.4}$	435	36o-54o (n=12)	645	4oo-112o (n=12)	54o	36o-7oo (n=12)	233o	1ooo-384o (n=12)	48o	18o-234o (n=9)
25-36	K	38o	31o-43o (n=12)	58o	51o-87o (n=12)	435	34o-61o (n=8)	3o9o	165o-751o (n=12)	875	72o-3o1o (n=4)
37-48	PG_4	4oo	34o-44o (n=12)	635	56o-76o (n=12)	495	38o-6oo (n=12)	2585	147o-448o (n=12)	9oo	62o-215o (n=8)

Tab. 7 Mediane und Range der Amylaseaktivitäten im Serum und Aszites der Versuchsreihen 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2) und 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2).

Tier-Nr	Gruppe	Amylase (U/l)									
		Serum						Aszites			
		0h		4h		24h		4h		24h	
		Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
9-60	K	440	340-510 (n=12)	775	370-1590 (n=12)	470	410-730 (n=7)	2440	1200-4290 (n=12)	700	420-1310 (n=7)
1-72	S	350	300-460 (n=12)	560	410-770 (n=12)	510	380-830 (n=9)	2420	1100-3940 (n=12)	575	250-1530 (n=6)
3-84	K	435	370-560 (n=12)	640	500-1340 (n=12)	470	290-540 (n=9)	2720	1580-4820 (n=12)	475	430-890 (n=6)
6-96	S+PG	350	290-490 (n=12)	520	440-650 (n=12)	380	310-620 (n=9)	2410	1410-4120 (n=12)	410	290-1110 (n=7)

Tab. 8 Mediane und Range der Amylaseaktivitäten im Serum und Aszites der Versuchsreihen 3 (1,0 mg/KG Somatostatin) und 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2).

Tier-Nr.	Gruppe	makroskopische Befunde am Duodenum		
		peritoneal		Mucosa
		t = 4 h	t = 24 h	t = 24 h
1	K	D_f	D_d	D_{IV}
2	K	D_f	-	-
3	K	D_d	D_d	D_{III}
4	K	D_f	D_d	D_{III}
5	K	D_f	D_f	D_V
6	K	D_c	D_c	D_{III}
7	K	D_c	D_c	D_{III}
8	K	D_f	D_d	D_{III}
9	K	D_b	-	-
10	K	D_b	-	-
11	K	D_c	D_c	D_{III}
12	K	D_f	-	-
13	$PG_{0,4}$	D_c	D_c	D_{III}
14	$PG_{0,4}$	D_e	D_e	D_V
15	$PG_{0,4}$	D_b	D_d	D_V
16	$PG_{0,4}$	D_f	D_d	D_V
17	$PG_{0,4}$	D_b	D_c	D_{III}
18	$PG_{0,4}$	D_c	D_c	D_{III}
19	$PG_{0,4}$	D_c	D_c	D_{III}
20	$PG_{0,4}$	D_f	D_d	D_{IV}
21	$PG_{0,4}$	D_f	D_e	D_V
22	$PG_{0,4}$	D_f	D_e	D_{IV}
23	$PG_{0,4}$	D_d	D_d	D_{IV}
24	$PG_{0,4}$	D_f	D_d	D_{IV}

Tab. 9 Versuchsreihe 1 (0,4 μg/KG 16,16-dm-PGE_2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) und der Duodenalmucosa nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1 und 2.6.2)

Tier-Nr.	Gruppe	makroskopische Befunde am Duodenum		
		peritoneal		Mucosa
		t = 4 h	t = 24 h	t = 24 h
25	K	D_f	D_d	D_{IV}
26	K	D_f	-	-
27	K	D_d	D_c	D_{III}
28	K	D_f	-	-
29	K	D_f	-	-
30	K	D_d	-	-
31	K	D_f	D_d	D_{IV}
32	K	D_f	D_f	D_V
33	K	D_f	D_c	D_{IV}
34	K	D_f	D_d	D_V
35	K	D_d	D_b	D_{II}
36	K	D_f	D_e	D_{IV}
37	PG_4	D_c	D_c	D_{III}
38	PG_4	D_f	D_d	D_{III}
39	PG_4	D_d	D_d	D_{III}
40	PG_4	D_b	D_b	D_I
41	PG_4	D_e	D_e	D_{IV}
42	PG_4	D_e	D_d	D_{IV}
43	PG_4	D_f	D_d	D_{IV}
44	PG_4	D_d	D_d	D_{IV}
45	PG_4	D_f	D_d	D_{IV}
46	PG_4	D_c	D_c	D_{IV}
47	PG_4	D_d	D_d	D_{IV}
48	PG_4	D_d	D_d	D_{III}

Tab. 10 Versuchsreihe 2 (4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) und der Duodenalmucosa nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1 und 2.6.2)

Tier-Nr.	Gruppe	makroskopische Befunde am Duodenum		
		peritoneal		Mucosa
		t = 4 h	t = 24 h	t = 24 h
49	K	D_f	D_f	D_V
50	K	D_c	-	-
51	K	D_c	-	-
52	K	D_d	D_d	D_{III}
53	K	D_f	D_e	D_{IV}
54	K	D_d	D_b	D_{II}
55	K	D_f	-	-
56	K	D_e	D_c	D_{III}
57	K	D_c	-	-
58	K	D_f	D_d	D_{IV}
59	K	D_f	D_d	D_V
60	K	D_d	-	-
61	S	D_c	D_c	D_{III}
62	S	D_d	D_c	D_{III}
63	S	D_f	D_b	D_I
64	S	D_f	D_d	D_{IV}
65	S	D_d	-	-
66	S	D_b	-	-
67	S	D_f	-	-
68	S	D_c	D_c	D_{IV}
69	S	D_c	D_c	D_I
70	S	D_c	D_b	D_I
71	S	D_f	D_c	D_{IV}
72	S	D_b	D_a	D_I

Tab. 11 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) und der Duodenalmucosa nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1 und 2.6.2)

Tier-Nr.	Gruppe	makroskopische Befunde am Duodenum		
		peritoneal		Mucosa
		t = 4 h	t = 24 h	t = 24 h
73	K	D_f	-	-
74	K	D_b	-	-
75	K	D_f	D_e	D_V
76	K	D_d	D_d	D_{IV}
77	K	D_d	D_c	D_{III}
78	K	D_f	D_e	D_V
79	K	D_b	D_b	D_{II}
80	K	D_d	D_c	D_{III}
81	K	D_f	-	-
82	K	D_f	D_d	D_V
83	K	D_e	D_d	D_V
84	K	D_f	D_c	D_{III}
85	S+PG	D_c	D_b	D_I
86	S+PG	D_d	-	-
87	S+PG	D_d	D_b	D_{II}
88	S+PG	D_b	D_c	D_{IV}
89	S+PG	D_e	D_d	D_{IV}
90	S+PG	D_b	D_a	D_I
91	S+PG	D_c	D_b	D_I
92	S+PG	D_c	D_b	D_{II}
93	S+PG	D_c	-	-
94	S+PG	D_f	D_d	D_V
95	S+PG	D_d	D_c	D_{IV}
96	S+PG	D_c	-	-

Tab. 12 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Makroskopische Befunde am Duodenum (peritoneal) und der Duodenalmucosa nach 4 und 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.1 und 2.6.2)

Tier-Nr.	Gruppe	mikroskopische Befunde nach 24 Stunden			
		Duodenum	Pankreas		
			Caput	Corpus	Cauda
1	K	D_3	P_4	P_3	P_2
2	K	-	-	-	-
3	K	D_2	P_3	P_1	P_1
4	K	D_2	P_3	P_2	P_1
5	K	D_3	P_3	P_1	P_1
6	K	D_1	P_4	P_3	P_2
7	K	D_1	P_4	P_3	P_2
8	K	D_1	P_4	P_3	P_2
9	K	-	-	-	-
10	K	-	-	-	-
11	K	D_2	P_3	P_1	P_1
12	K	-	-	-	-
13	$PG_{0,4}$	D_1	P_4	P_2	P_2
14	$PG_{0,4}$	D_3	P_4	P_2	P_2
15	$PG_{0,4}$	D_3	P_3	P_1	P_0
16	$PG_{0,4}$	D_2	P_3	P_3	P_2
17	$PG_{0,4}$	D_1	P_4	P_2	P_1
18	$PG_{0,4}$	D_1	P_4	P_3	P_2
19	$PG_{0,4}$	D_1	P_3	P_1	P_1
20	$PG_{0,4}$	D_1	P_4	P_3	P_2
21	$PG_{0,4}$	D_3	P_4	P_2	P_1
22	$PG_{0,4}$	D_3	P_3	P_3	P_2
23	$PG_{0,4}$	D_2	P_4	P_3	P_3
24	$PG_{0,4}$	D_3	P_4	P_2	P_1

Tab. 13 Versuchsreihe 1 (0,4 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Mikroskopische Befunde am Duodenum und Pankreas nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.3 und 2.6.4)

Tier-Nr.	Gruppe	mikroskopische Befunde nach 24 Stunden			
		Duodenum	Pankreas		
			Caput	Corpus	Cauda
25	K	D_3	P_4	P_3	P_2
26	K	-	-	-	-
27	K	D_2	P_3	P_2	P_2
28	K	-	-	-	-
29	K	-	-	-	-
30	K	-	-	-	-
31	K	D_3	P_3	P_2	P_1
32	K	D_3	P_4	P_3	P_2
33	K	D_2	P_4	P_2	P_3
34	K	D_3	P_4	P_3	P_2
35	K	D_1	P_3	P_1	P_1
36	K	D_2	P_3	P_2	P_1
37	PG_4	D_1	P_3	P_3	P_2
38	PG_4	D_2	P_3	P_2	P_1
39	PG_4	D_2	P_2	P_1	P_1
40	PG_4	D_1	P_2	P_1	P_0
41	PG_4	D_2	P_3	P_2	P_1
42	PG_4	D_2	P_3	P_1	P_1
43	PG_4	D_2	P_3	P_1	P_1
44	PG_4	D_2	P_3	P_1	P_1
45	PG_4	D_3	P_4	P_2	P_1
46	PG_4	D_3	P_4	P_2	P_2
47	PG_4	D_2	P_3	P_1	P_0
48	PG_4	D_1	P_4	P_2	P_2

Tab. 14 Versuchsreihe 2 (4,0 μg/KG 16,16-dm-PGE_2): Mikroskopische Befunde am Duodenum und Pankreas nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.3 und 2.6.4)

Tier-Nr.	Gruppe	mikroskopische Befunde nach 24 Stunden			
		Duodenum	Pankreas		
			Caput	Corpus	Cauda
49	K	D_3	P_4	P_2	P_2
50	K	-	-	-	-
51	K	-	-	-	-
52	K	D_2	P_3	P_2	P_2
53	K	D_3	P_3	P_1	P_1
54	K	D_1	P_4	P_2	P_2
55	K	-	-	-	-
56	K	D_1	P_3	P_2	P_2
57	K	-	-	-	-
58	K	D_2	P_3	P_2	P_2
59	K	D_3	P_4	P_2	P_2
60	K	-	-	-	-
61	S	D_1	P_2	P_1	P_0
62	S	D_1	P_3	P_2	P_2
63	S	D_0	P_3	P_2	P_2
64	S	D_1	P_3	P_2	P_2
65	S	-	-	-	-
66	S	-	-	-	-
67	S	-	-	-	-
68	S	D_2	P_4	P_3	P_3
69	S	D_0	P_3	P_3	P_3
70	S	D_0	P_2	P_1	P_0
71	S	D_1	P_4	P_2	P_1
72	S	D_0	P_3	P_1	P_0

Tab. 15 Versuchsreihe 3 (1,0 mg/KG Somatostatin): Mikroskopische Befunde am Duodenum und Pankreas nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.3 und 2.6.4)

Tier-Nr.	Gruppe	mikroskopische Befunde nach 24 Stunden			
		Duodenum	Pankreas		
			Caput	Corpus	Cauda
73	K	-	-	-	-
74	K	-	-	-	-
75	K	D_2	P_4	P_3	P_3
76	K	D_2	P_4	P_2	P_2
77	K	D_1	P_3	P_2	P_2
78	K	D_3	P_3	P_2	P_2
79	K	D_1	P_3	P_1	P_0
80	K	D_2	P_4	P_2	P_3
81	K	-	-	-	-
82	K	D_3	P_3	P_1	P_1
83	K	D_3	P_4	P_3	P_3
84	K	D_1	P_3	P_2	P_1
85	S+PG	D_0	P_4	P_2	P_3
86	S+PG	-	-	-	-
87	S+PG	D_1	P_4	P_3	P_3
88	S+PG	D_3	P_3	P_2	P_1
89	S+PG	D_3	P_4	P_3	P_3
90	S+PG	D_0	P_3	P_2	P_2
91	S+PG	D_1	P_3	P_3	P_3
92	S+PG	D_1	P_4	P_3	P_3
93	S+PG	-	-	-	-
94	S+PG	D_3	P_3	P_1	P_1
95	S+PG	D_2	P_3	P_1	P_2
96	S+PG	-	-	-	-

Tab. 16 Versuchsreihe 4 (1,0 mg/KG Somatostatin + 4,0 µg/KG 16,16-dm-PGE_2): Mikroskopische Befunde am Duodenum und Pankreas nach 24 Stunden. (Klassifikation s. 2.6.3 und 2.6.4)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen zur Wirkung zytoprotektiver Dosen von 16,16-dimethyl-Prostaglandin E_2 und Somatostatin auf die akute hämorrhagische Pankreatitis und entzündlich-ulceröse Duodenalläsionen der Ratte

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K.-H. Usadel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main 16. April 1984

Jürgen Paulekat

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1958 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Günter Pauletzki und seiner Ehefrau, der Medizinisch-Technischen-Assistentin Waltraud Pauletzki, geb. Kny, in Berlin-Neukölln geboren.

Nach unserem Umzug nach Regensburg im September 1961 wurde ich dort im September 1965 in die Evangelische Schule Sankt Wolfgang eingeschult. 1966 zogen wir nach Offenbach am Main und ich wechselte in die Anne-Frank-Schule. Von 1968 bis 1977 besuchte ich die Albert-Schweitzer-Schule, Gymnasium in Offenbach, wo ich am 21. Juni 1977 die Allgemeine Hochschulreife erhielt.

Von Oktober 1977 bis Oktober 1982 studierte ich Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Am 28. August 1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich am 20. August 1980 ab. Im Frühjahr 1981 famulierte ich zwei Monate am Middlemore Hospital in Auckland, Neuseeland. Den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 20. August 1982. Seit Oktober 1982 setze ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin fort.

Von Oktober bis Dezember 1983 absolvierte ich ein Exchange Clinical Clerkship als Visiting Student an der Harvard Medical School in Boston, USA. Seit 1977 bin ich Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes.

April 1984

Jürgen Pauletzki

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353